

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :

A61K 31/00, 31/505, 31/53

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/26716

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

12. Oktober 1995 (12.10.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/01099

(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 1995 (23.03.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 11 225.4

31 Sep 96

31. März 1994 (31.03.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUMANN, Ernst [DE/DE]; Falkenstrasse 6a, D-67373 Dudenhofen (DE); VOGEL-BACHER, Uwe, Josef [DE/DE]; Niedererdstrasse 56, D-67071 Ludwigshafen (DE); RHEINHEIMER, Joachim [DE/DE]; Merziger Strasse 24, D-67063 Ludwigshafen (DE); KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE); RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Bergstrasse 44, D-67067 Ludwigshafen (DE); KRÖGER, Burkhard [DE/DE]; Tilsiterstrasse 21, D-67117 Limburgerhof (DE); BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen 49, D-68723 Ofersheim (DE); BOLLSCHWEILER, Claus [DE/DE]; Karl-Christ-Strasse 13, D-69118 Heidelberg (DE); WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE); JUNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse

129, D-67065 Ludwigshafen (DE); RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

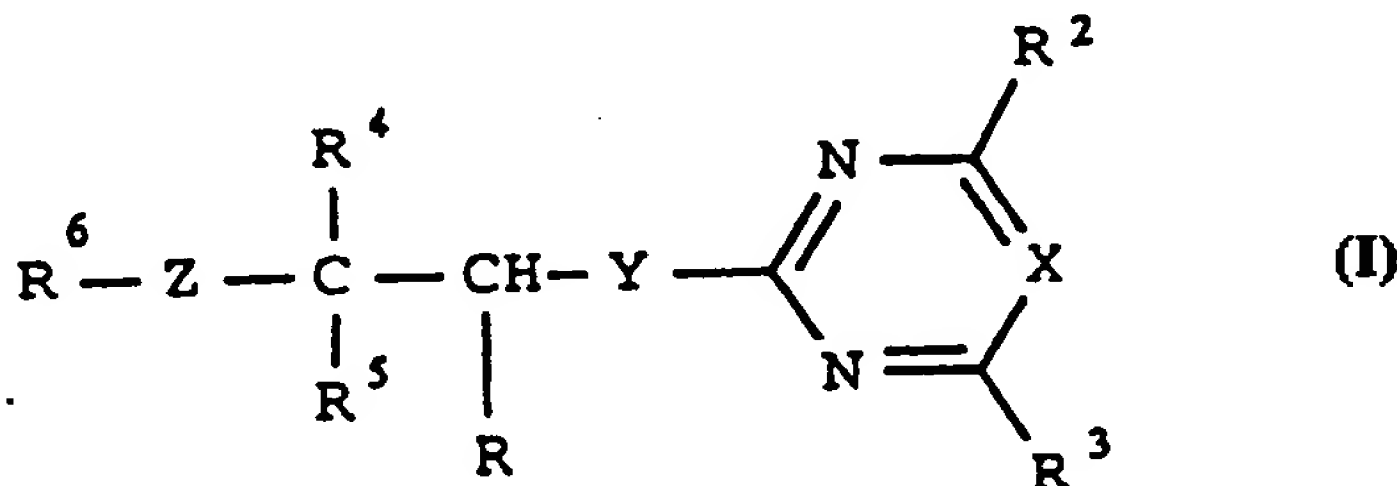
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PYRIMIDINE OR TRIAZINE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES TO BE USED AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: PYRIMIDIN- ODER TRIAZINCARBONSÄUREDERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention concerns the use of carboxylic acid derivatives of formula (I) in which R means a formyl group, a CO<sub>2</sub>H group or a residue which can be hydrolysed to form COOH; X means nitrogen or CR<sup>14</sup>, wherein R<sup>14</sup> means hydrogen or, together with R<sup>3</sup>, forms a 3- to 4-member alkylene or alkenylene chain in each of which a methyl group can be replaced by oxygen; Y means sulphur or oxygen or a single bond; Z means sulphur or oxygen; and the other substituents have the meanings given in the description. These derivatives can be used for preparing medicaments.



(57) Zusammenfassung

Verwendung von Carbonsäurederivaten der Formel (I), in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO<sub>2</sub>H oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet; X Stickstoff oder CR<sup>14</sup> bedeutet, wobei R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder Alkenylkette bildet, in der jeweils eine Methylgruppe durch Sauerstoff ersetzt ist; Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung bedeutet; Z Schwefel oder Sauerstoff bedeutet; und die anderen Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben zur Herstellung von Arzneimitteln.

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## PYRIMIDIN- ODER TRIAZINCARBONSÄUREDERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Carbonsäurederivate als Arzneimittel.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das  
10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.  
Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3.  
Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle  
Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-  
konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es  
15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endo-  
thelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415,  
1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res.  
Commun., 154, 868-875, 1988).

20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine  
anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen  
Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur  
berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden  
bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer  
25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atem-  
wegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989),  
J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association  
264, 2868 (1990)).

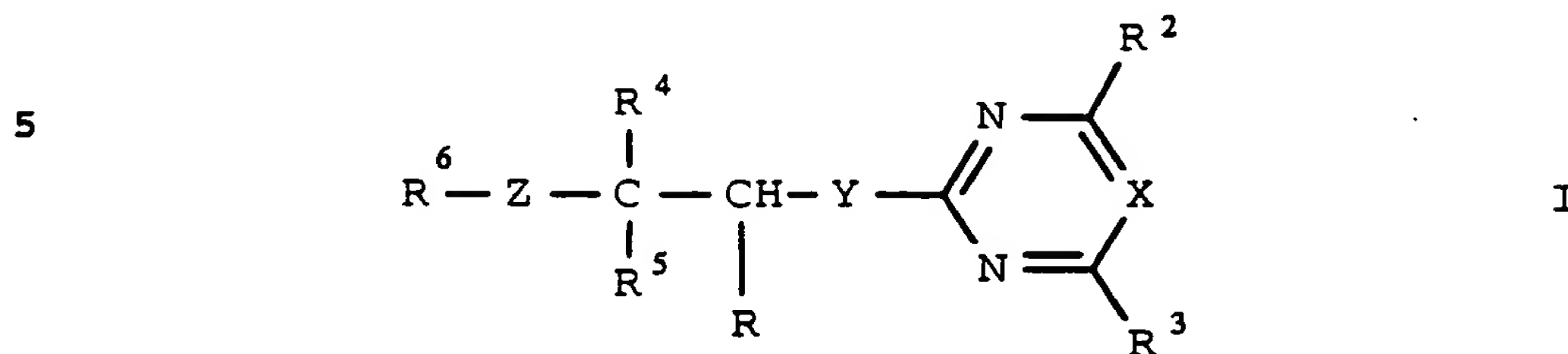
30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endo-  
thelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten ver-  
schiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren  
und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute  
Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Carbonsäurederi-  
vaten mit der im folgenden beschriebenen Formel I zur Herstellung  
40 von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen  
für Endothelinrezeptoren.

## 2

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO<sub>2</sub>H oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

15 R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist;

20

R<sup>3</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder R<sup>3</sup> ist mit R<sup>14</sup> wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

25

R<sup>4</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

30

eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder Phenyl;

35

40

eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-

45

## 3

carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, welche jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R<sup>5</sup> ist mit R<sup>4</sup> wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;

R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

## 4

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, Phenyl, ein- oder mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

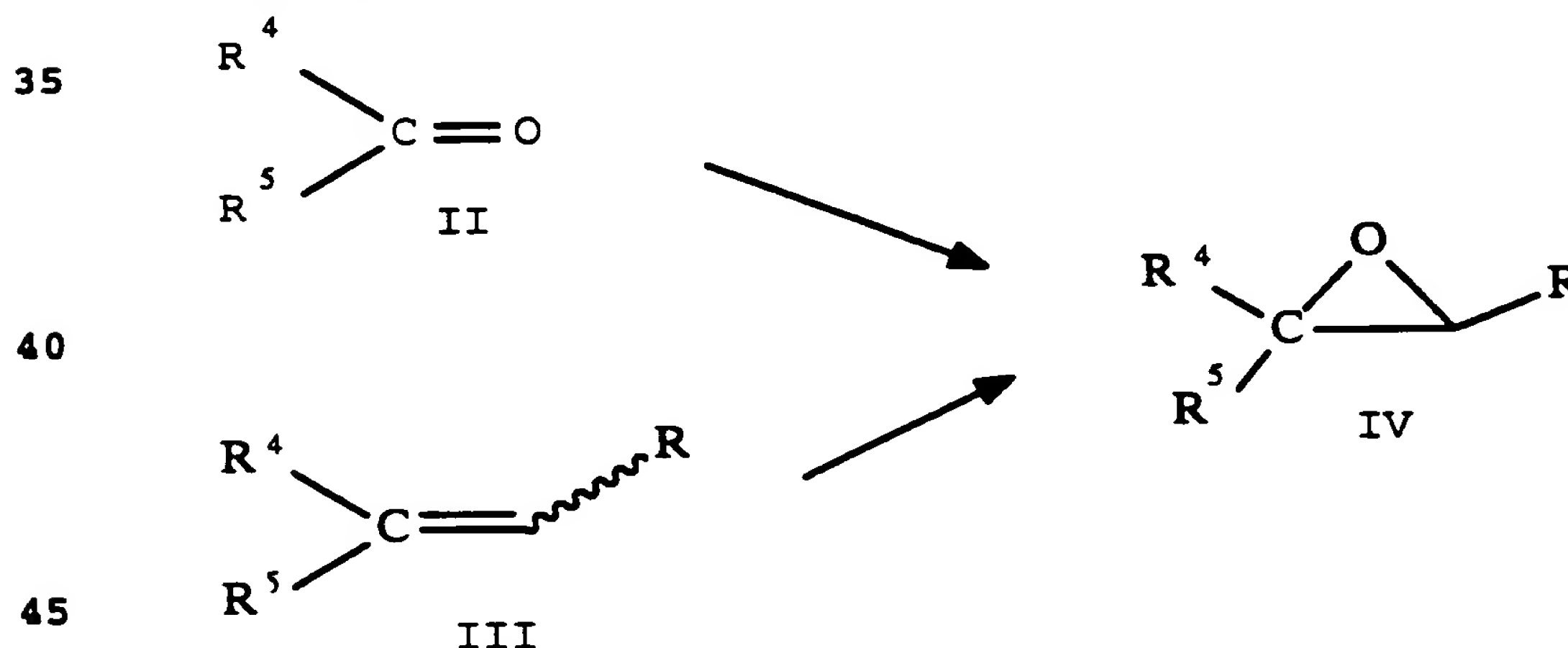
Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

25 Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel oder Sauerstoff;

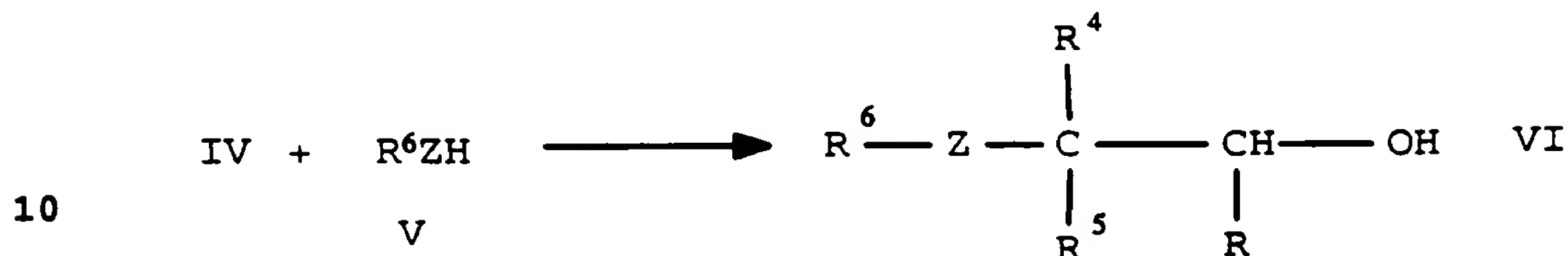
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Aldehyden bzw. Ketonen II oder den Olefinen III erhält:





## 5

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit  $R = \text{COOR}^{10}$ ) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der  $R^6$  und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur  
5 Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einem Überschuß der Verbindungen der Formel V, z.B. 1,2-7, bevorzugt 2-5 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 - 200°C, bevorzugt 80 - 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels  
erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den ver-  
20 wendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

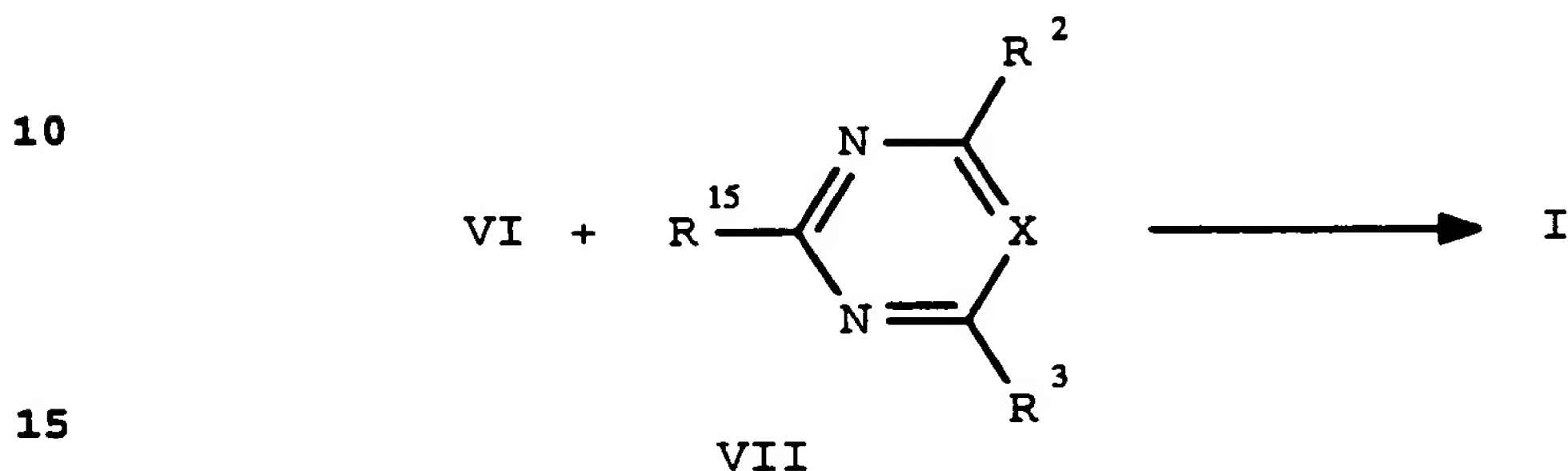
Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungs-  
mittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische  
Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein  
25 können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin,  
Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstoff-  
tetrachlorid, Ethylenchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum  
Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Propylenoxid, Dioxan und  
Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethyl-  
30 keton, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie  
zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Bei-  
spiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol,  
Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide,  
wie zum Beispiel Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide  
35 und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, und  
Basen, wie zum Beispiel Pyridin.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungs-  
40 mittelmisch durchgeföhrt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter  
45 anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, Bortri-  
fluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

## 6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



in der  $R^{15}$  Halogen oder  $R^{16}-SO_2-$  bedeutet, wobei  $R^{16}$   $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt.

20 Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

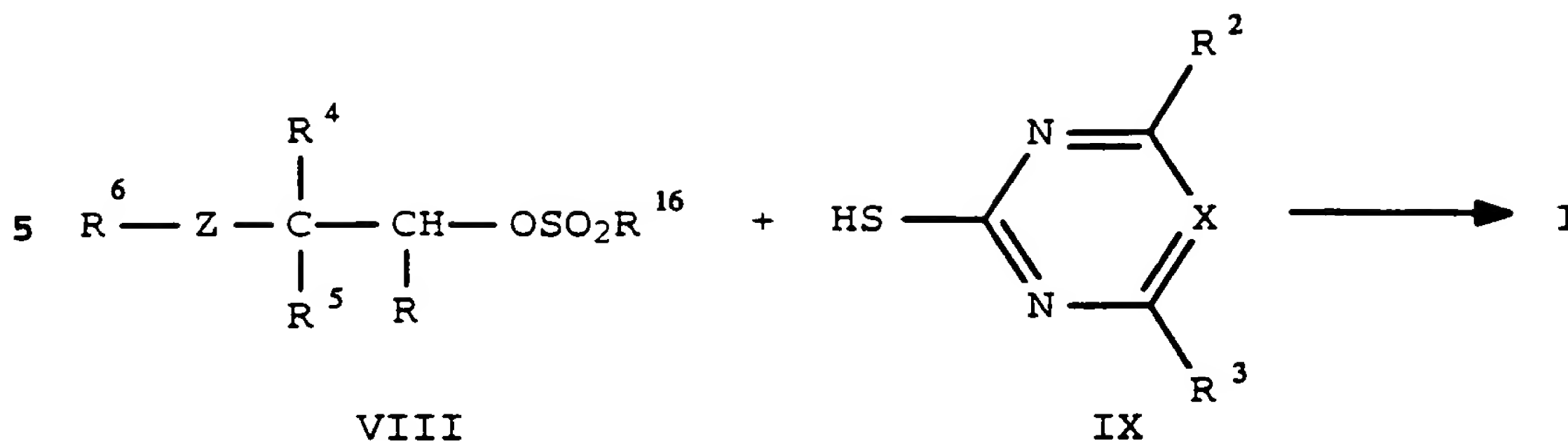
25

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der  $R^2$ ,  $R^3$  und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



7



10

Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie tertiäre Amine, z.B. Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecen dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> Hydroxyl bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR<sup>10</sup> umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> für OM stehen, wobei M ein Alkali-metallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht

## 8

zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

5 Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe



10

in der R<sup>1</sup> die folgende Bedeutung hat:

a) Wasserstoff;

15

b) eine Succinimidyloxygruppe;

c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

20

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;

25

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;

30

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;

35

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;

40

45

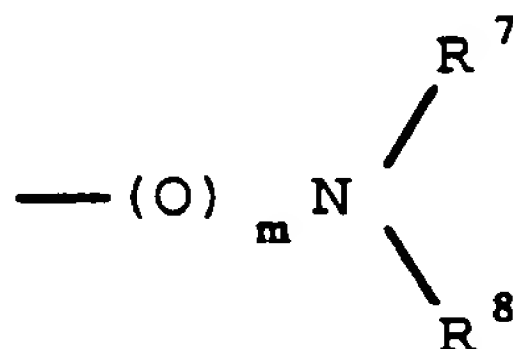
9

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

5

d)

10



in dem m für 0 oder 1 steht und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

15

Wasserstoff

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie oben genannt;

20

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,

25

1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,

30

1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl,

1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl,

1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl,

1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl,

35

2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl,

2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl,

2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-

methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und

1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl,

40

2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl,

1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl,

1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl,

45

1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,

3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl,

1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl,

## 10

- 2-Methyl-3-pentynyl, 2-Methyl-4-pentynyl,  
3-Methyl-4-pentynyl, 4-Methyl-2-pentynyl,  
1,1-Dimethyl-2-butynyl, 1,1-Dimethyl-3-butynyl,  
1,2-Dimethyl-3-butynyl, 2,2-Dimethyl-3-butynyl,  
5 1-Ethyl-2-butynyl, 1-Ethyl-3-butynyl, 2-Ethyl-3-butynyl  
und 1-Ethyl-1-methyl-2-propynyl, vorzugsweise 2-Propynyl,  
2-Butynyl, 1-Methyl-2-propynyl und 1-Methyl-2-butynyl,  
insbesondere 2-Propynyl
- 10 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,  
Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,  
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf  
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis  
zwei der folgenden Gruppen tragen können:
- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy  
wie vorstehend genannt, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylthio,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylthio, wobei die in diesen  
Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkynylbestandteile vorzugs-  
20 weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-  
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-  
carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,  
25 1,1-Dimethylethylcarbonyl;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,  
1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,  
30 1,1-Dimethylethoxycarbonyl;
- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-  
carbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.  
Alkynylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-  
35 geführt, definiert sind;
- Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-  
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogen-  
40 alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl,  
3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl,  
4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl,  
4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlor-  
phenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,  
45 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

## 11

Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

5

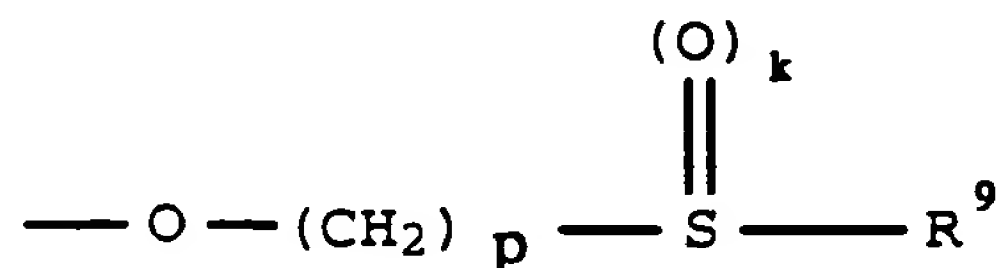
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

10

oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituierte C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

15

20 e)



25

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R<sup>9</sup> für

30

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

f) R<sup>1</sup> ferner ein Rest OR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> bedeutet:

35

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

40

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen kann;

45

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl,

## 12

- 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:
- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;
- eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen
- 20 kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen
- 25 kann:
- Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl,
- 30 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl,
- 35 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;
- eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkynyloxyimino oder Benzyloxyimino;
- 40 eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;



## 13

R<sup>10</sup> ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere

5

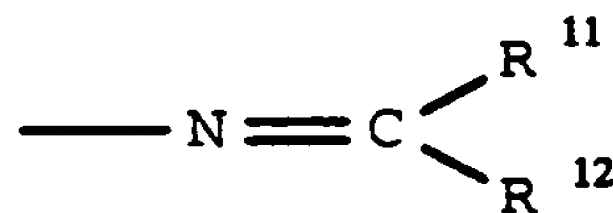
ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden

10 Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl,

15 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

20

R<sup>10</sup> ferner ein Gruppe



25

worin R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

30 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

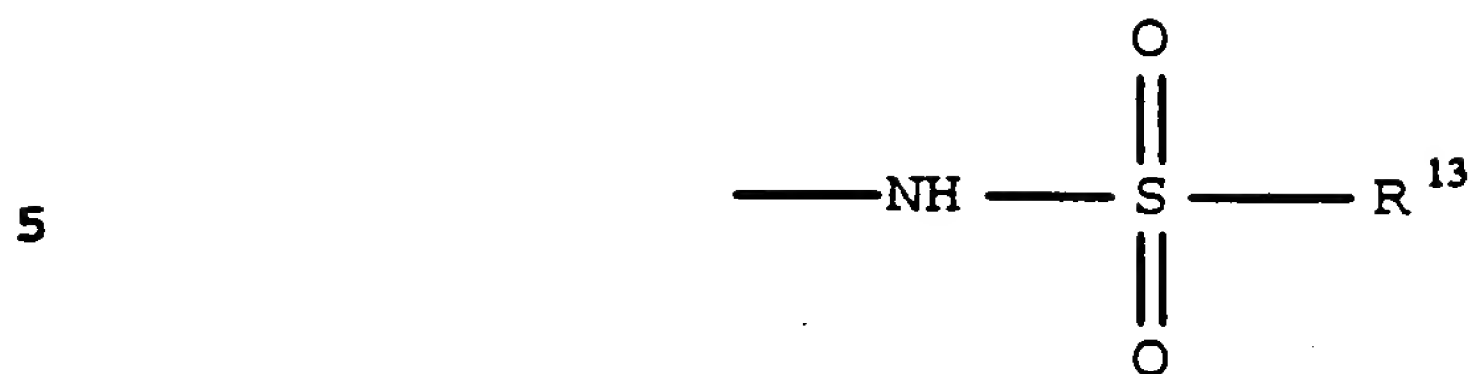
35 Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

40

oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bilden gemeinsam eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylenkette, welche ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> genannt.

45

14

g) R<sup>1</sup> ferner ein Restworin R<sup>13</sup> bedeutet:

10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

15 Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen die Substituenten  
20 folgende Bedeutung haben:

R<sup>2</sup> die bei R<sup>1</sup> im einzelnen genannten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-  
25 gruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, besonders bevorzugt Methoxy;

X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, worin

30 R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine 4- bis 5-gliedrige Alkylen- oder Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist wie -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>O-, insbesondere Wasserstoff und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

35 R<sup>3</sup> die bei R<sup>1</sup> genannten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R<sup>14</sup> wie oben genannt  
40 zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, besonders bevorzugt steht R<sup>3</sup> für Methoxy;

R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl wie bei R<sup>1</sup> im einzelnen genannt, welches ein bis fünf Halogenatome wie Fluor, Chlor, Brom, Jod, insbesondere  
45 Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Alkylcarbonyl, Alkoxy-

## 15

carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen bei R<sup>1</sup> genannt;

- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor und Chlor, tragen kann und einen ggf. substituierten 5-gliedrigen Heteroaromaten, wie voranstehend für R<sup>1</sup> genannt, trägt;
- 10 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, insbesondere C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, wobei im gesättigten oder ungesättigten Ring eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Cyclopropenyl, Dihydrofuranyl, Dihydrothienyl, Dihydropyranyl, Dihydrothiopyranyl, wobei die Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenylreste substituiert sein können durch ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder einen der
- 15 folgende Reste: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 20 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl wie bei R<sup>1</sup> genannt, welche ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen können:
- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 30 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl wie Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, beispielsweise 2-Furanyl, 3-Furanyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 3-Isouthiazolyl, 4-Isouthiazolyl, 5-Isouthiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Oxa-2,4-diazolyl, Oxa-3,4-diazolyl, Thia-2,4-diazolyl, Thia-3,4-diazolyl und Triazolyl, wobei
- 35 40 45 die Heteroaromaten ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend

## 16

genannt, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können:

5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;

10 R<sup>4</sup> ferner Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, insbesondere wie  
15 bei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> genannt, sowie beispielsweise 3-Hydroxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Mercaptophenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Acetylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 3-Brom-2-naphthyl, 4-Methyl-1-naphthyl, 5-Methoxy-1-naphthyl, 6-Trifluormethyl-1-naphthyl, 7-Chlor-1-naphthyl,  
20 8-Hydroxy-1-naphthyl;

oder R<sup>4</sup> bildet mit R<sup>5</sup> zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 6-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und unsubstituiert ist oder  
25 je nach Ringgröße einen bis drei der folgenden Reste trägt: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;

30 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioalkyl oder Phenyl wie insbesondere vorstehend bei R<sup>4</sup> genannt;

35 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl,  
40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;

45 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino

## 17

oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, wie insbesondere bei R<sup>7</sup> und R<sup>4</sup> genannt;

- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei  
10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere bei R<sup>4</sup> genannt;

15 Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung

Z Schwefel oder Sauerstoff.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R<sup>2</sup>  
20 und R<sup>3</sup> Methoxy und X CH bedeuten. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Methoxy, X CH, Y und Z Sauerstoff und R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten. Bevorzugter Rest im Fall von R<sup>1</sup> ist die Gruppe OR<sup>10</sup>, wobei R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet.

- 25 R<sup>4</sup> steht besonders bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder einen aromatischen heterocyclischen Rest enthaltend ein Heteroatom wie Furyl oder Thienyl.

- 30 R<sup>6</sup> steht besonders bevorzugt für Phenyl, ggf. 1 - 3fach substituiert durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio.

- Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind in der nachfolgenden  
35 Tabelle aufgeführt.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen 4.42 und 4.58 (Beispiel 10, Tab. 4) für die erfindungsgemäße Verwendung eingesetzt.

40

45

Tabelle

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
OH	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
OH	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
OH	Phenyl	i-Propyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OCH <sub>3</sub>	2-Fluorphenyl	Ethyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Chlorphenyl	Propyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Bromphenyl	i-Propyl	Methyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	S	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Thienyl	Methyl	Methyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S
HNSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Thienyl	Methyl	Methyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	2-Furyl	Methyl	Methyl	Cl	Cl	CH	O	O
ONa	3-Furyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
O-CH <sub>2</sub> -C=CH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	Propyl	Propyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	i-Propyl	i-Propyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	s-Butyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Methylphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Methoxyphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Nitrophenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	2-Oxazolyl	Methyl	Methyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
ONa	4-Oxazolyl	Methyl	Propen-3-yl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	5-Oxazolyl	Methyl	Propin-3-yl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
OH	3-Isoxazolyl	Methyl	Cyclopentyl	Cl	Cl	N	O	O
OCH <sub>3</sub>	4-Isoxazolyl	Methyl	Cyclohexyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-Isoxazolyl	Methyl	Cyclopropylmethyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Hydroxyphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
ONSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Trifluormethylphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O
NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O
ONa	2-Imidazolyl	Ethyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Imidazolyl	Propyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	S	S
OH	3-Pyrazolyl	i-Propyl	Methyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	4-Pyrazolyl	Methyl	Methyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	Trifluorethyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	Benzyl	Cl	Cl	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	2-Methoxyethyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenylpropyl	Methyl	3-Methoxycarbonyl-	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	S
NH-Phenyl	2-Pyridyl	Methyl	2-Chlorethyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	S	S
ONa	3-Pyridyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Pyridyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	S
OH	Phenyl	H	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	i-Propyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Phenyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	2-Thiazolyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	2-Thienyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OCH <sub>3</sub>	2-Fluorophenyl	Ethyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Chlorophenyl	Propyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Bromophenyl	i-Propyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	S	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Thienyl	Methyl	Phenyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S
NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Thienyl	Methyl	Phenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	2-Furyl	Methyl	Phenyl	Cl	Cl	CH	O	O
ONa	3-Furyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
O-CH <sub>2</sub> ≡CH	Phenyl	Ethyl	2-Fluorophenyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	Propyl	3-Chlorophenyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	i-Propyl	4-Bromophenyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	4-Thiazolyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Methylphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Methoxyphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
NH-SO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Nitrophenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	Methyl	Methyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O
ONa	Methyl	Methyl	2-Methylphenyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	Methyl	Methyl	3-Methoxyphenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
OH	Methyl	Methyl	4-Nitrophenyl	Cl	Cl	N	O	O
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	3-Imidazolyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	4-Imidazolyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	2-Pyrazolyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Hydroxyphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Trifluormethylphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O
NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O
ONa	3-Imidazolyl	Ethyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Imidazolyl	Propyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	S	S
OH	3-Pyrazolyl	i-Propyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	4-Pyrazolyl	Methyl	Phenyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	2-Dimethylaminophenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	O	O

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	4-Trifluormethylphenyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	2-Oxazolyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	S
NH-Phenyl	2-Pyridyl	Methyl	4-Isoxazolyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	S	S
ONa	3-Pyridyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Pyridyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O

## 23

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem  
5 Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw.  
10 Hypertonie.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

## 15 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET<sub>A</sub>-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET<sub>B</sub>- im Vergleich zu ET<sub>A</sub>-Rezeptoren eingesetzt.

## 20

## Membranpräparation

Die ET<sub>A</sub>-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F<sub>12</sub>-Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin  
25 und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F<sub>12</sub>-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit  
30 Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

## 35

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

## 40

## Bindungstests

Für den ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 40 µg/ml  
45 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]-ET<sub>1</sub> (ET<sub>A</sub>-Rezeptortest) oder 25 pM [125J]-RZ<sub>3</sub> (ET<sub>B</sub>-Rezeptortest) in

## 24

Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-7}$  M ET<sub>1</sub> bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-  
 5 Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

- 10 Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

In Tabelle A ist die in der Versuchsanordnung ermittelte Wirkung von Verbindungen der Formel I als K<sub>i</sub>-Wert [mol/l] angegeben.

15

Tabelle A

20	Verbindung	K <sub>i</sub> [mol/l]	
		ET-A	ET-B
	4.42	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$3,0 \cdot 10^{-6}$
	4.58	$1,6 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-6}$

- 25 Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der  
 30 intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

- 35 Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert und in  
 40 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert.

- 45 Das Fluoreszenzsignal von  $2 \times 10^5$  Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen zugegeben und nach einer Inkubationszeit von 3 min mit ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz



## 25

bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diene als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

- 5 In Tabelle B ist die in der Versuchsanordnung ermittelte Wirkung von Verbindungen der Formel I als IC<sub>50</sub>-Wert [mol/l] angegeben.

Tabelle B

10	<table><tr><th>Verbindung</th><th>IC<sub>50</sub> [mol/l]</th></tr><tr><td>4.42</td><td>7,4 · 10<sup>-7</sup></td></tr><tr><td>4.58</td><td>1,0 · 10<sup>-6</sup></td></tr></table>	Verbindung	IC <sub>50</sub> [mol/l]	4.42	7,4 · 10 <sup>-7</sup>	4.58	1,0 · 10 <sup>-6</sup>
Verbindung	IC <sub>50</sub> [mol/l]						
4.42	7,4 · 10 <sup>-7</sup>						
4.58	1,0 · 10 <sup>-6</sup>						

Testung der ET-Antagonisten in vivo

15

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

20

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

- 25 Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

- 30 Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

- 35  
40 Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

45

## 26

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

## 5 Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitleitung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine  
10 K<sup>+</sup>-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosis-  
15 wirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K<sup>+</sup>-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra-peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

25 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

30

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden  
35 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien  
40 und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

45

## 27

## Synthesebeispiele

## Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VI

## 5 Beispiel 1

3-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-2-hydroxybuttersäuremethylester

19,5 g (88 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden in 200 ml absolutem Methanol gelöst und mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 21,1 g eines schwach gelben Öls.

Ausbeute: 94 % (Diastereomerengemisch 1:1)

## Beispiel 2

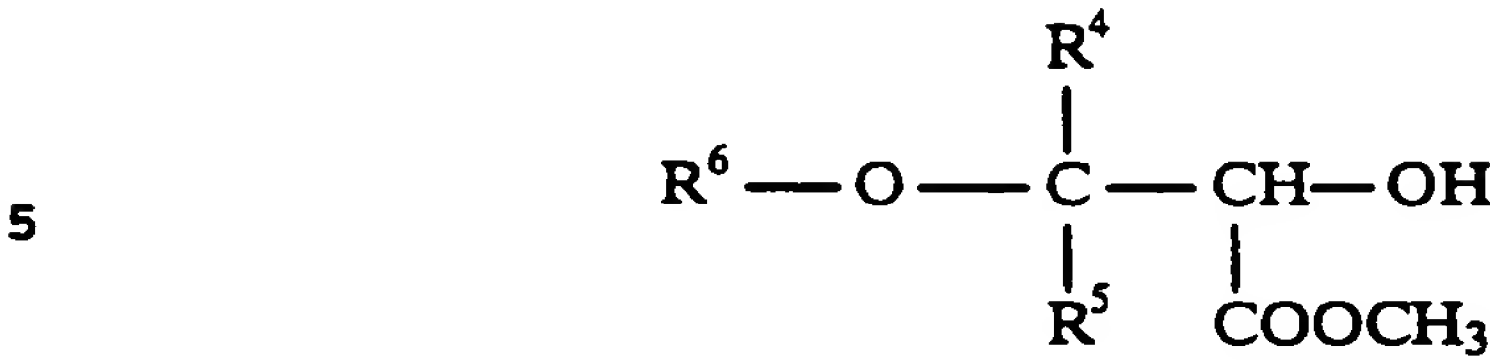
## 20 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

9,6 g (50 mmol) 3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden in 150 ml Benzylalkohol gelöst und mit 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 50°C und läßt auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Neutralisation mit Natriumbicarbonat-Lösung destilliert man den überschüssigen Benzylalkohol am Hochvakuum ab und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester 9:1. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 6,5 g eines farblosen Öls.

Ausbeute: 43 % (Diastereomerengemisch 3:2)

Analog wurden alle in Tabelle 1 genannten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 1: Zwischenprodukte der Formel VI mit R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>



	Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	DV*	Fp. [°C]
10	1.1	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	1:1	Öl
	1.2	Benzyl	Phenyl	Methyl	3:2	Öl
	1.3	Methyl	2-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
	1.4	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl		
	1.5	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	2:1	Öl
15	1.6	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl		
	1.7	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	3:2	Öl
	1.8	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl		
	1.9	Methyl	4-Bromphenyl	Methyl	3:1	Öl
20	1.10	Methyl	2-Furyl	Methyl		
	1.11	Methyl	3-Furyl	Methyl		
	1.12	Methyl	2-Thienyl	Methyl		
	1.13	Methyl	3-Thienyl	Methyl		
	1.14	Methyl	2-Pyridyl	Methyl		
25	1.15	Methyl	3-Pyridyl	Methyl		
	1.16	Methyl	4-Pyridyl	Methyl		
	1.17	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl		
	1.18	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl		
30	1.19	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl		
	1.20	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl		
	1.21	Methyl	4-Chlorphenyl	Methyl	2:1	Öl
35	1.22	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
	1.23	Methyl	4-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
	1.24	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	1:1	Öl
	1.25	Benzyl	4-Chlorphenyl	Methyl	3:2	Öl
	1.26	Benzyl	4-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
40	1.27	Methyl	Phenyl	Ethyl	1:1	Öl
	1.28	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	2:1	Öl
	1.29	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
	1.30	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
45	1.31	Benzyl	Phenyl	Ethyl	1:0	Öl
	1.32	4-Fluor-benzyl	Phenyl	Methyl	1:1	Öl

\* Diastereomerenverhältnis

## 29

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

## Beispiel 3:

3-Benzyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure-methylester

3 g (10 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.2) werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3g (12mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 1 Stunde und gibt dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methyl-t-butylether versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 2,4g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 55 % (Diastereomerengemisch 1:1)  
Fp.: 115 - 117°C

## Beispiel 4

3-Benzyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure

1,4 g (3 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-oxybuttersäuremethylester (Bsp. 3) werden in 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,7 g 10 % NaOH-Lösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 60°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Nun wird mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellt man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig Aceton versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 1,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 88 % Diastereomerengemisch 3:2  
Fp.: 165°C (Zersetzung)

## 30

## Beispiel 5

3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]-  
buttersäuremethylester

5 11 g (25 mmol) 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.2) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g  
(30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei  
Raumtemperatur, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat  
10 und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in DMF aufgenommen und  
bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-  
pyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100mmol) Natriumhydrogencarbonat in  
100 ml DMF getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und  
weiteren 2 Stunden bei 60°C gießt man auf 1 l Eiswasser und saugt  
15 den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verbleiben 3,2 g  
eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 29 % (Diastereomerengemisch 1:1)

20 Analog den obigen Beispielen wurden die in Tabelle 2 genannten  
Verbindungen hergestellt.

25

30

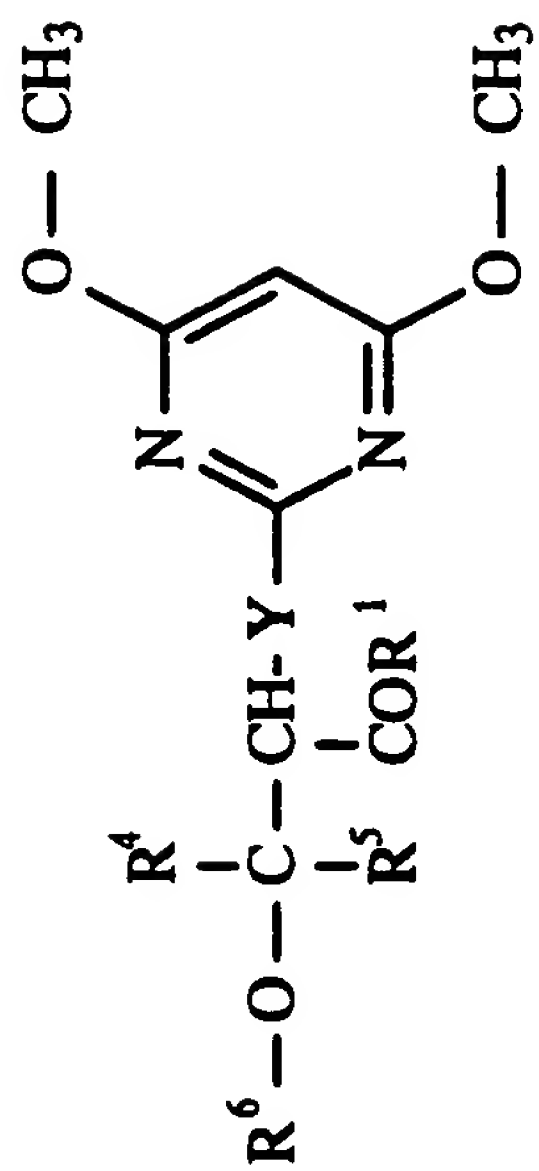
35

40

45



## Tabella 2



Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.1	Benzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	115-117
2.2	Benzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	3:2	165 (Zers.)
2.3	Benzyl	Phenyl	Methyl	S	OCH <sub>3</sub>	1:1	
2.4	Benzyl	Phenyl	Methyl	S	OH		
2.5	Methyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	126-128
2.6	Methyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	2:1	185-186
2.7	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0 (5:1)	131-132 (93-95)
2.8	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	1:0	187-189
2.9	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.10	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	O	OH		
2.11	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	3:1	122-124
2.12	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	135-137

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.13	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	105-110
2.14	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	130-132
2.15	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	99-102
2.16	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	145-147
2.17	Methyl	4-Bromophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	148-150
2.18	Methyl	4-Bromophenyl	Methyl	O	OH	1:0	189-190
2.19	Methyl	2-Furyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.20	Methyl	2-Furyl	Methyl	O	OH		
2.21	Methyl	3-Furyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.22	Methyl	3-Furyl	Methyl	O	OH		
2.23	Methyl	2-Thienyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.24	Methyl	2-Thienyl	Methyl	O	OH		
2.25	Methyl	2-Pyridyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	2:1	01
2.26	Methyl	2-Pyridyl	Methyl	O	ONa		175-176
2.27	Methyl	3-Pyridyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.28	Methyl	3-Pyridyl	Methyl	O	OH		
2.29	Methyl	4-Pyridyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.30	Methyl	4-Pyridyl	Methyl	O	OH		
2.31	Methyl	3-Chlorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.32	Methyl	3-Chlorophenyl	Methyl	O	OH		
2.33	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.34	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl	O	OH		
2.35	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.36	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl	O	OH		
2.37	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.38	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl	O	OH		
2.39	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.40	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl	O	OH		
2.41	Benzyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	112-114
2.42	Benzyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OH		
2.43	i-Propyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	4:1	115-120
2.44	i-Propyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	2:1	143-145
2.45	Methyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	122-125
2.46	Methyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	3:1	170-172
2.47	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	94 - 95
2.48	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	154-156
2.49	Methyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	125-127
2.50	Methyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OH	5:1	206-207
2.51	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	95-100
2.52	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	1:0	140-142
2.53	Benzyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	95 - 98
2.54	Benzyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	4:1	153-154

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.55	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	152-153
2.56	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	7:3	160-162
2.57	4-Brombenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	9:1	158-160
2.58	4-Brombenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	203-204
2.59	Benzyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	129-130
2.60	Benzyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	1:0	200-201
2.61	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	78- 79
2.62	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:1	156-158
2.63	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	Öl
2.64	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	4:1	158-159
2.65	Benzyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	110-112
2.66	Benzyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	1:0	92- 93
2.67	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	117-119
2.68	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	Öl
2.69	Methyl	2-Furyl	H	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	Öl
2.70	Methyl	2-Furyl	H	O	OH	1:1	Öl
2.71	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	172-174
2.72	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	60- 61
2.73	2-Butyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	-	104-106
2.74	2-Butyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:0	153-154
2.75	n-Propyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	9:1	119-120

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.76	n-Propyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	9:1	104-105
2.77	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	101-102
2.78	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	O	OH	1:1	165-172
2.79	Methyl	4-Trifluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	112-113
2.80	Methyl	4-Trifluorophenyl	Methyl	O	OH	4:1	68- 70
2.81	Methyl	3-Thienyl	H	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	80- 82
2.82	Methyl	3-Thienyl	H	O	OH	1:1	Öl
2.83	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	0:1	112-113
2.84	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	0:1	60- 61
2.85	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:3	125-130
2.86	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	0:1	133-135
2.87	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	3:1	86- 87
2.88	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	1:0	155
2.89	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	0:1	138-140
2.90	2-Phenylethyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	147-149
2.91	Methyl	3-Furyl	H	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	Oel
2.92	Methyl	3-Furyl	H	O	OH	1:1	131-135
2.93	3-CF <sub>3</sub> -benzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	2:1	151-152
2.94	3-CF <sub>3</sub> -benzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:1	Oel
2.95	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	2:1	170-173
2.96	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	160-162

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.97	2-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:3	138-141
2.98	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	81- 86
2.99	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	4:1	195-197
2.100	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	ONa	3:1	250-260
2.101	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	112-115
2.102	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH		

## Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VI

## Beispiel 6

5

## 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

28,2 g (0,3 mol) Phenol und 19,2 g (0,1 mol) 3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden zusammen 6 Stunden auf 100°C  
10 erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigester gemischen erhält man 17,9 g eines schwach gelben Öls.

15 Ausbeute: 62,5 %

## Beispiel 7

3-(4-Bromphenyl)oxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester  
20

51,9 g (0,3 mol) 4-Bromphenol und 19,2 g (0,1 mol) 3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden 8 h bei 100°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, n-Hexan-Essigester 9:1) gereinigt. Man erhält  
25 7,2 g eines weißen Feststoffes.

Ausbeute: 20 %

Fp.: 133 - 135°C

30 Analog wurden die in Tabelle 3 genannten Verbindungen hergestellt:

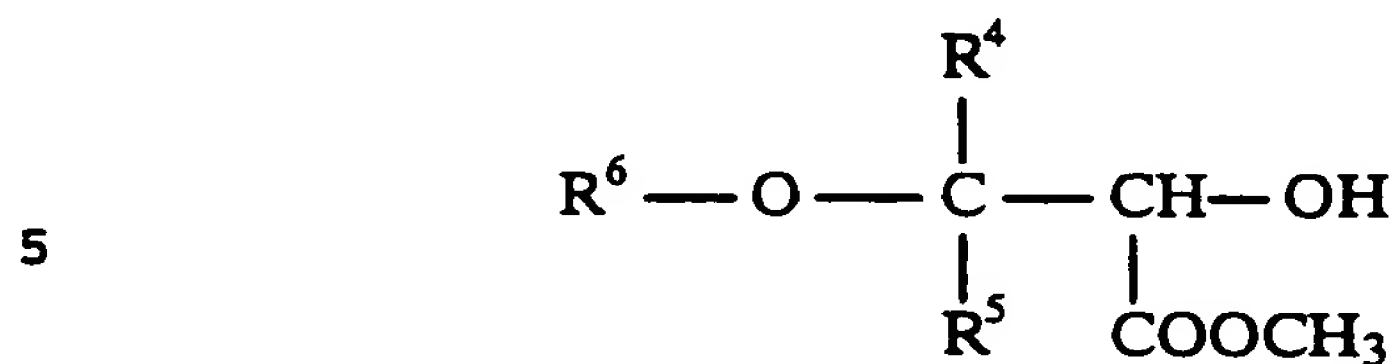
35

40

45



## 38

Tabelle 3: Zwischenprodukte der Formel VI mit R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>

	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. [°C]
10	3.1	Phenyl	Methyl	Öl
	3.2	4-Bromphenyl	Methyl	130-133
	3.3	Phenyl	Methyl	
	3.4	Phenyl	i-Propyl	
15	3.5	2-Fluorphenyl	Methyl	
	3.6	3-Fluorphenyl	Methyl	Öl
	3.7	4-Fluorphenyl	Methyl	Öl
	3.8	4-Chlorphenyl	Methyl	
	3.9	4-Nitrophenyl	Methyl	
20	3.10	4-Methylphenyl	Methyl	Öl
	3.11	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl
	3.12	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl
	3.13	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl
25	3.14	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl
	3.15	Phenyl	3-Nitrophenyl	Methyl
	3.16	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl
	3.17	Phenyl	2-Furyl	Methyl
30	3.18	Phenyl	2-Thienyl	Öl
	3.19	Phenyl	3-Furyl	Methyl
	3.20	Phenyl	3-Thienyl	Methyl
	3.21	3-Methylphenyl	Phenyl	Öl
	3.22	2-Methylphenyl	Phenyl	Öl
35	3.23	4-i-Propylphenyl	Phenyl	Öl
	3.24	Phenyl	4-Chlorphenyl	Öl

40

45

## 39

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

## Beispiel 8

## 5 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure methylester

4,4 g (15,4 mmol) 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.1) werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit  
10 0,46 g (18,4 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 1 Stunde und gibt dann 3,4 g (15,4 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolisiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum ab-  
15 destilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methylt-butylether versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 1,6 g eines weißen Pulvers.

20

Ausbeute: 24,5 %

Fp.: 143 - 145°C

## Beispiel 9

25

## 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure

1,3 g 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäuremethylester (Bsp. 8) werden in 20 ml MeOH und 40 ml  
30 Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,7 g 10 % NaOH-Lösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 60°C und 12 Stunden bei Raumtempertur, destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Nicht umgesetzter Ester wird mit Essigester extrahiert. Anschließend stellt man die Wasserphase  
35 mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 - 2 und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 1,0 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 79,7 %

40 Fp.: 50 - 55°C

45

## Beispiel 10

3-Phenoxy-3-phenyl-2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]butter-säuremethylester

5

7,2 g (25 mmol) 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei Raum-  
 10 temperatur, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 100 ml DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxypyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur  
 15 und weiteren 2 Stunden bei 60°C gießt man auf 1 Liter Eiswasser und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verbleiben 4,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 38 %

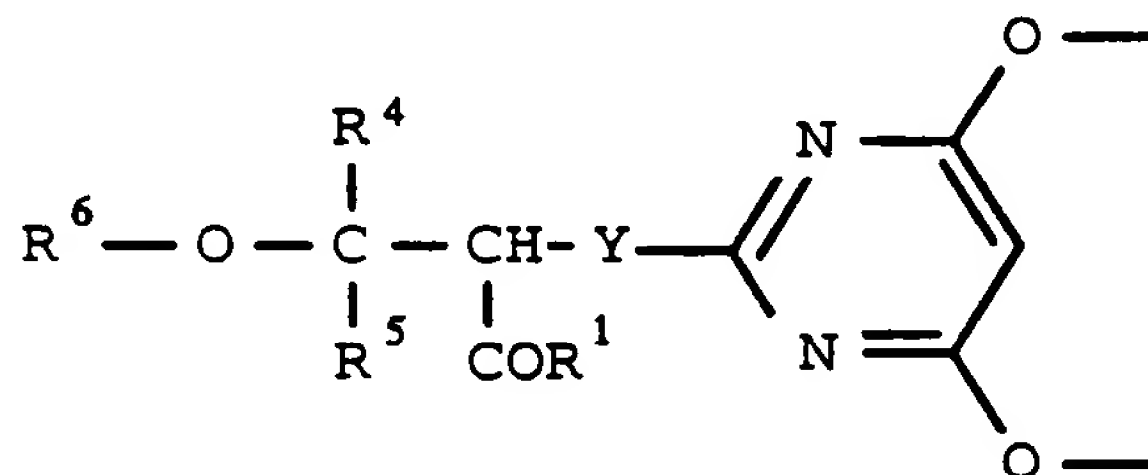
20

Analog den obigen Beispielen wurden die in Tabelle 4 genannten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 4

25

30



35

40

45

Bsp. Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Y	Fp. [°C]
4.1	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	100-103
4.2	Phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	50-55
4.3	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	S	
4.4	Phenyl	Phenyl	Methyl	OH	S	
4.5	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	OCH <sub>3</sub>	O	
4.6	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	OH	O	
4.7	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
4.8	Phenyl	Methyl	Methyl	OH	O	
4.9	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	130-135
4.10	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	155-160
4.11	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	128-134

	Bsp. Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Y	Fp. [°C]
5	4.12	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	170-171
	4.13	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	85- 90
	4.14	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	167-169
	4.15	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	115-116
	4.16	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	122-125
10	4.17	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	Öl
	4.18	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	94- 98
	4.19	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	100-114
	4.20	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	Öl
	4.21	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
15	4.22	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	
	4.23	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	130-132
	4.24	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	OH	O	194-195
	4.25	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	Öl
	4.26	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	OH	O	Öl
20	4.27	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.28	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	OH	O	
	4.29	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	129-131
	4.30	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	OH	O	Öl
	4.31	Phenyl	2-Furyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
25	4.32	Phenyl	2-Furyl	Methyl	OH	O	
	4.33	Phenyl	3-Furyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.34	Phenyl	3-Furyl	Methyl	OH	O	
	4.35	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.36	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	OH	O	
30	4.37	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.38	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	OH	O	
	4.39	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	155
	4.40	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	100-101
	4.41	4-i-Propyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	130-131
40	4.42	4-i-Propyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	230
	4.43	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	143-144
	4.44	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	OH	O	90- 92
	4.45	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	179-180
	4.46	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	OH	O	
45	4.47	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	95-114
	4.48	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	80- 85

## 42

	Bsp. Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Y	Fp. [°C]
5	4.49	Phenyl	4-Methylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	110-112
	4.50	Phenyl	4-Methylphenyl	Methyl	OH	O	156-157
	4.51	Phenyl	3-Methylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	Öl
	4.52	Phenyl	3-Methylphenyl	Methyl	OH	O	158-160
	4.53	4-Methoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	157-158
10	4.54	4-Methoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	106-107
	4.55	Phenyl	4-Fluorphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	160-165
	4.56	Phenyl	4-Fluorphenyl	Methyl	OH	O	99-100
	4.57	4-Methylthio-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	160-163
15	4.58	4-Methylthio-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	248-250
	4.59	4-t-Butyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	106-110
	4.60	4-t-Butyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	250
20	4.61	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH <sub>3</sub>	O	115-117
	4.62	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OH	O	84- 85
	4.63	4-Acetoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	157-159
	4.64	4-Hydroxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	80- 90

30

35

40

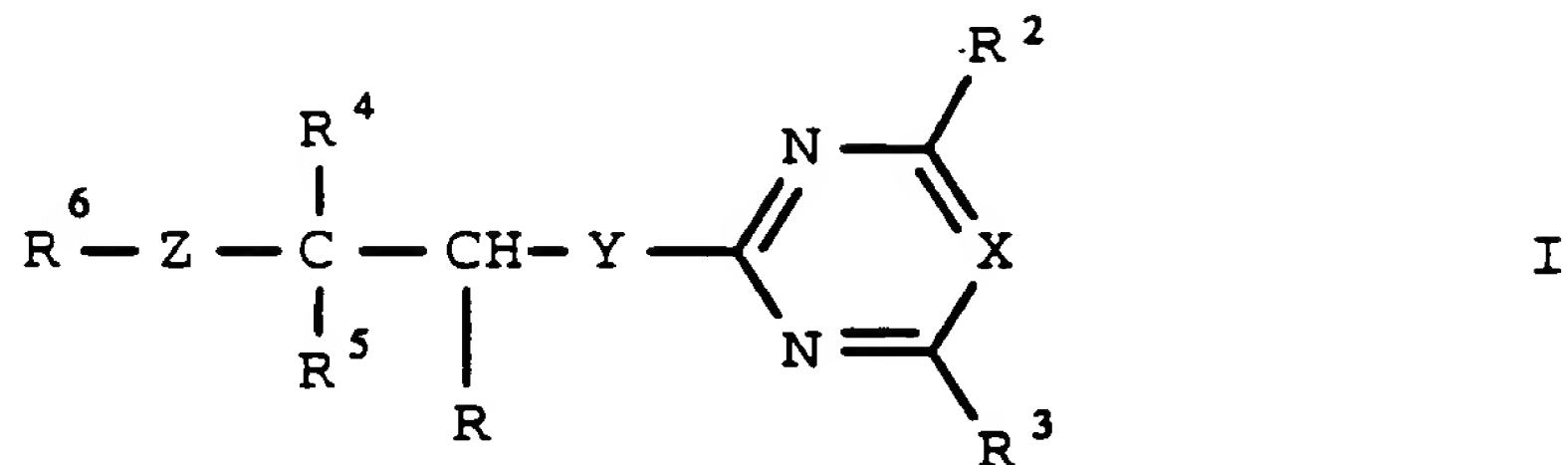
45

## Patentanspruch

Verwendung von Carbonsäurederivaten der Formel I

5

10



in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO<sub>2</sub>H oder einen zu COOH  
 15 hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten  
 folgende Bedeutung haben:

R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

20

X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder  
 zusammen mit R<sup>3</sup> eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder  
 Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe  
 durch Sauerstoff ersetzt ist;

25

R<sup>3</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder R<sup>3</sup> ist mit R<sup>14</sup> wie  
 oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

30 R<sup>4</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome  
 und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-  
 carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die  
 Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder  
 35 einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

40 eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome  
 tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-  
 gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-  
 atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein  
 bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden  
 Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 45 Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder Phenyl;

## 44

- eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe, welche jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R<sup>5</sup> ist mit R<sup>4</sup> wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;



## 45

R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cyclo-  
alkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substi-  
tuiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,  
5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, Phenyl, ein- oder  
mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogen-  
alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiertes Phenyl oder  
10 Phenoxy;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere  
der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,  
Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein  
bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauer-  
stoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen  
20 bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei  
die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder  
25 einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

30

Z Schwefel oder Sauerstoff;

zur Herstellung von Arzneimitteln.

35

40

45

## PYRIMIDIN- ODER TRIAZINCARBONSÄUREDERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Carbonsäurederivate als Arzneimittel.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das  
10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.  
Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3.  
Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle  
Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-  
konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es  
15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endo-  
thelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415,  
1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res.  
Commun., 154, 868-875, 1988).

20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine  
anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen  
Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur  
berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden  
bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer  
25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atem-  
wegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989),  
J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association  
264, 2868 (1990)).

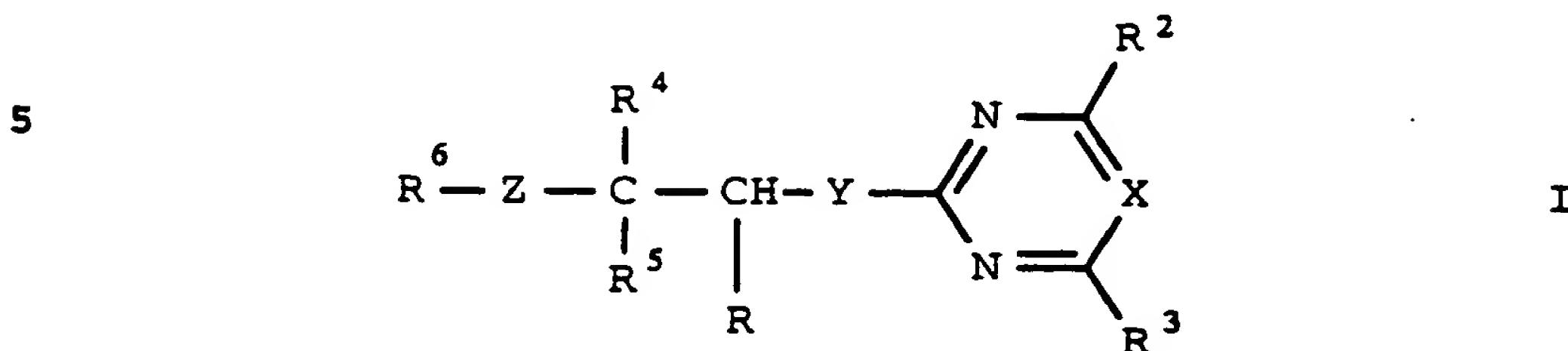
30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endo-  
thelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten ver-  
schiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren  
und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute  
Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Carbonsäurederi-  
vaten mit der im folgenden beschriebenen Formel I zur Herstellung  
40 von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen  
für Endothelinrezeptoren.

## 2

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



10

in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO<sub>2</sub>H oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

15 R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder  
20 Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist;

R<sup>3</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder R<sup>3</sup> ist mit R<sup>14</sup> wie  
25 oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R<sup>4</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-  
30 carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

35 eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein  
40 bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder Phenyl;

45 eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-

## 3

carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenyl-carbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, welche jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R<sup>5</sup> ist mit R<sup>4</sup> wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;

R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

## 4

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, Phenyl, ein- oder mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

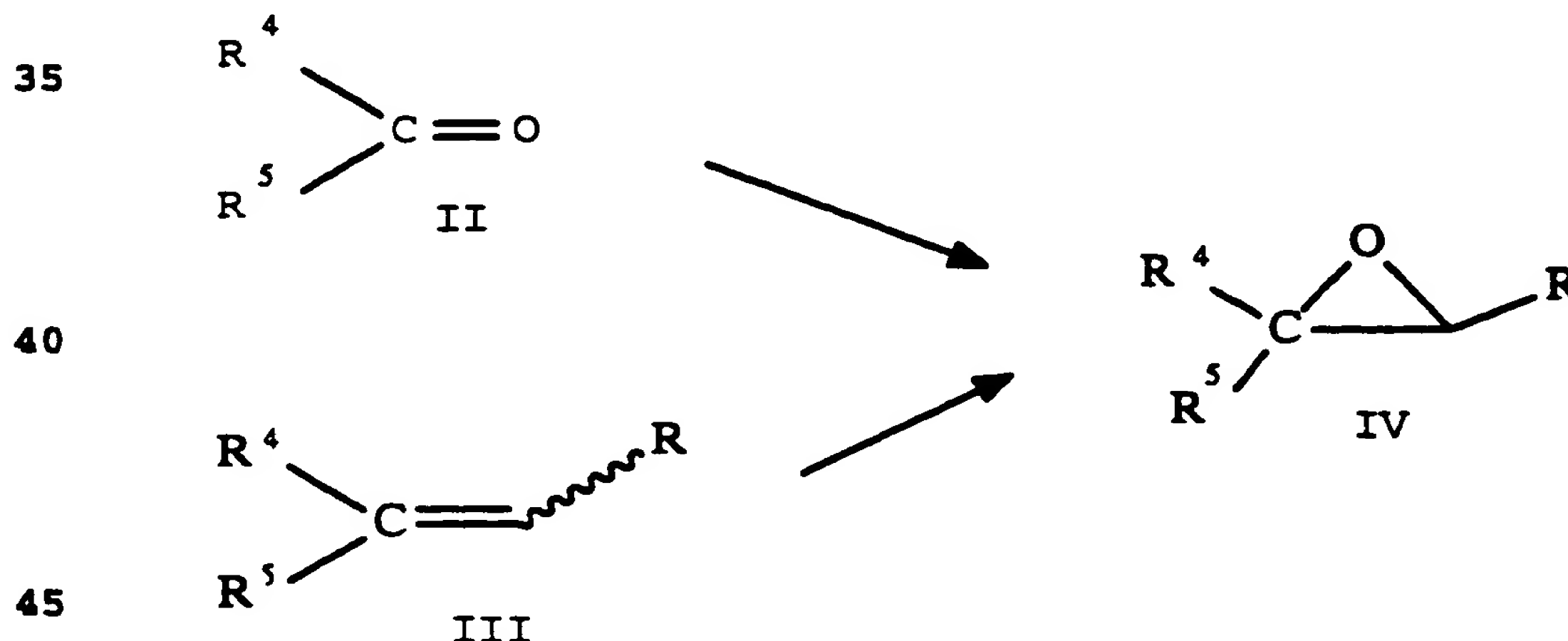
Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

25 Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

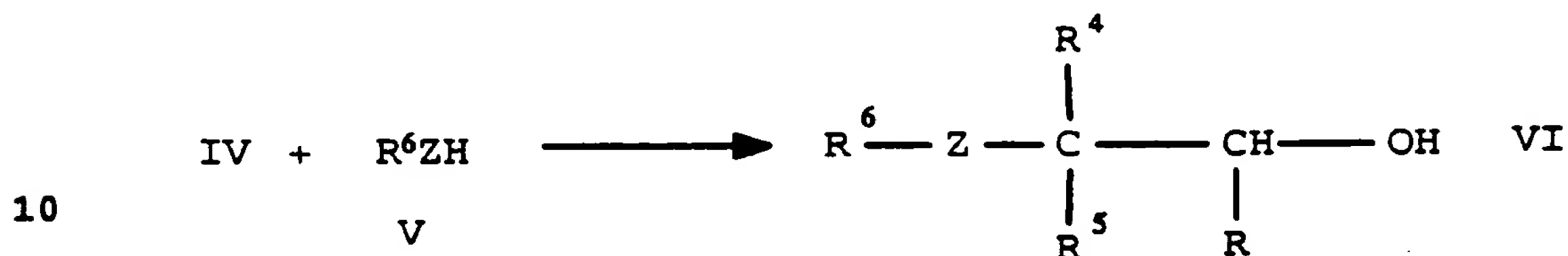
Z Schwefel oder Sauerstoff;

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Aldehyden bzw. Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



## 5

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit  $R = \text{COOR}^{10}$ ) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der  $R^6$  und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur  
5 Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einem Überschuß der Verbindungen der Formel V, z.B. 1,2-7, bevorzugt 15 2-5 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 - 200°C, bevorzugt 80 - 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels  
erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den ver-  
20 wendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein  
25 können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylenchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethyl-  
30 keton, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide  
35 und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, und Basen, wie zum Beispiel Pyridin.

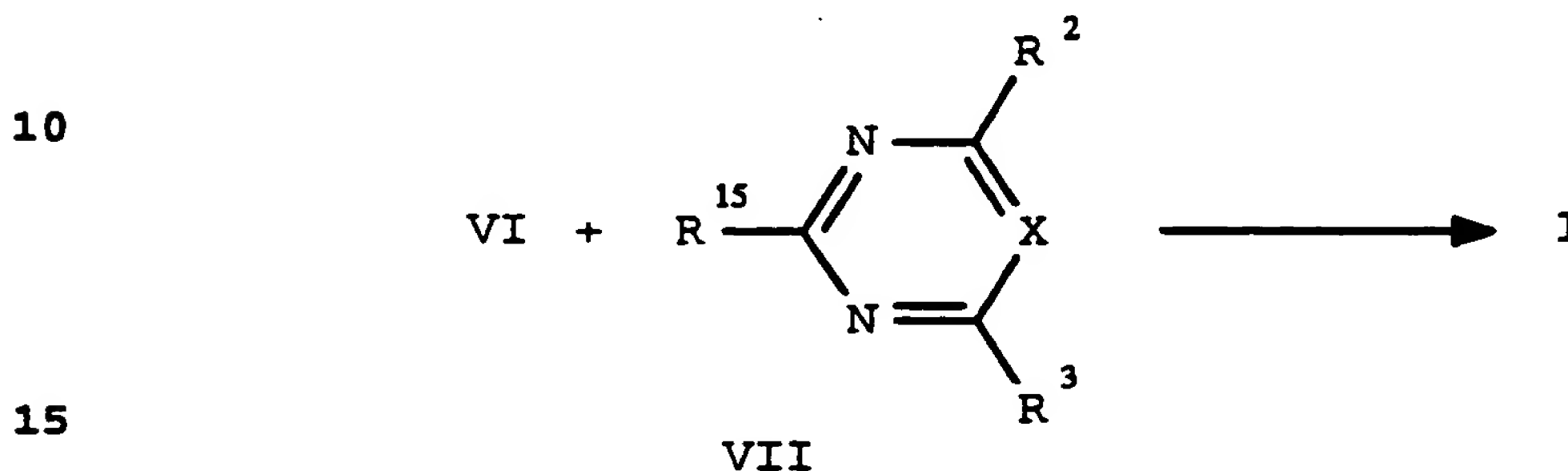
Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter  
45 anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, Bortri-  
fluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholat.



## 6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



in der R<sup>15</sup> Halogen oder R<sup>16</sup>-SO<sub>2</sub>- bedeutet, wobei R<sup>16</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt.

20 Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

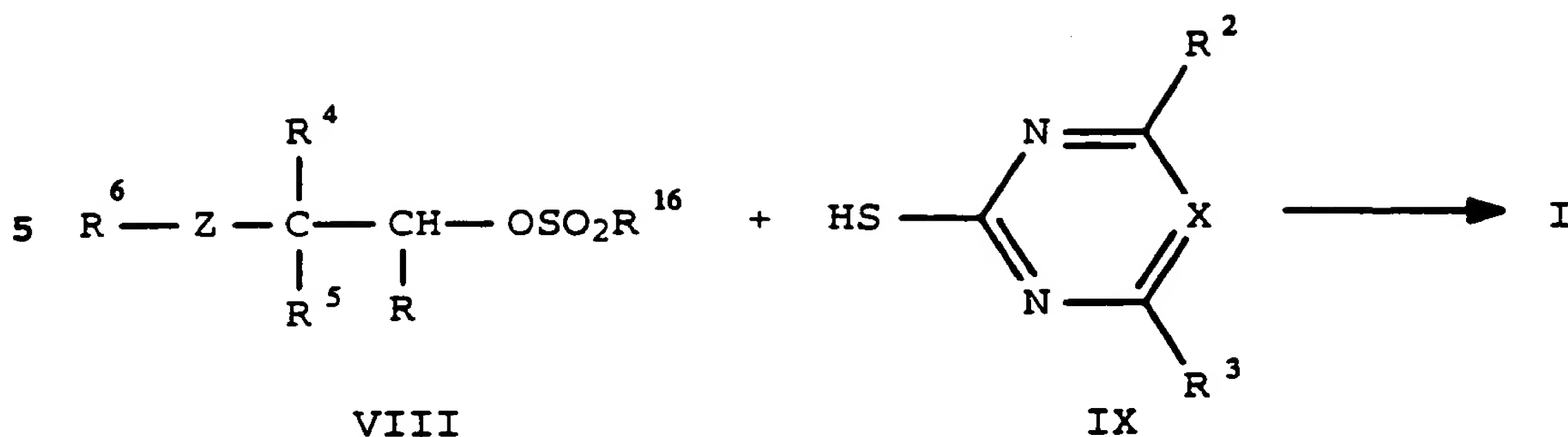
25

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 30 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



7



10

Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie tertiäre Amine, z.B. Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecen dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> Hydroxyl bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR<sup>10</sup> umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht

8

zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

- 5 Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe



10

in der R<sup>1</sup> die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- 15 b) eine Succinimidyl oxygruppe;
- c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;
- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;
- 35 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;
- 40
- 45

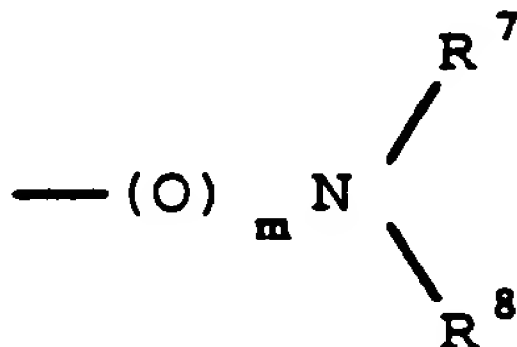
9

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

5

d)

10



in dem m für 0 oder 1 steht und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

15

Wasserstoff

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie oben genannt;

20

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,

25

1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,

30

1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl,

1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl,

1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl,

1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl,

35

2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl,

2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl,

2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und

1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl,

40

2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl,

1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl,

1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl,

45

1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,

3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl,

1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl,

## 10

- 2-Methyl-3-pentynyl, 2-Methyl-4-pentynyl,  
3-Methyl-4-pentynyl, 4-Methyl-2-pentynyl,  
1,1-Dimethyl-2-butynyl, 1,1-Dimethyl-3-butynyl,  
1,2-Dimethyl-3-butynyl, 2,2-Dimethyl-3-butynyl,  
5 1-Ethyl-2-butynyl, 1-Ethyl-3-butynyl, 2-Ethyl-3-butynyl  
und 1-Ethyl-1-methyl-2-propynyl, vorzugsweise 2-Propynyl,  
2-Butynyl, 1-Methyl-2-propynyl und 1-Methyl-2-butynyl,  
insbesondere 2-Propynyl
- 10 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,  
Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,  
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf  
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis  
zwei der folgenden Gruppen tragen können:
- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy  
wie vorstehend genannt, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylthio,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylthio, wobei die in diesen  
Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkynylbestandteile vorzugs-  
20 weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-  
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-  
carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,  
25 1,1-Dimethylethylcarbonyl;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,  
1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,  
30 1,1-Dimethylethoxycarbonyl;
- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-  
carbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.  
Alkynylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-  
35 geführt, definiert sind;
- Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-  
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogen-  
40 alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl,  
3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl,  
4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl,  
4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlor-  
phenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,  
45 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

## 11

Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

5

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

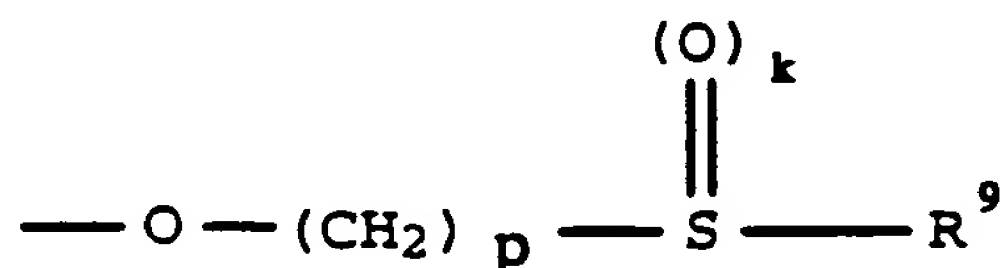
10

Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

15

oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituierte C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

20 e)



25

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R<sup>9</sup> für

30

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

f) R<sup>1</sup> ferner ein Rest OR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> bedeutet:

35

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

40

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen kann;

45

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl wie insbesonder Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl,

## 12

- 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:
- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;
- eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen
- 20 kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen
- 25 kann:
- Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, 35 Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;
- eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;
- 40 eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;
- 45

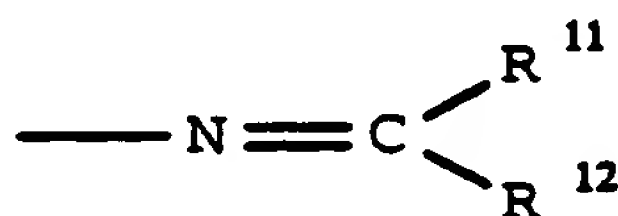


## 13

R<sup>10</sup> ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

R<sup>10</sup> ferner ein Gruppe



worin R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

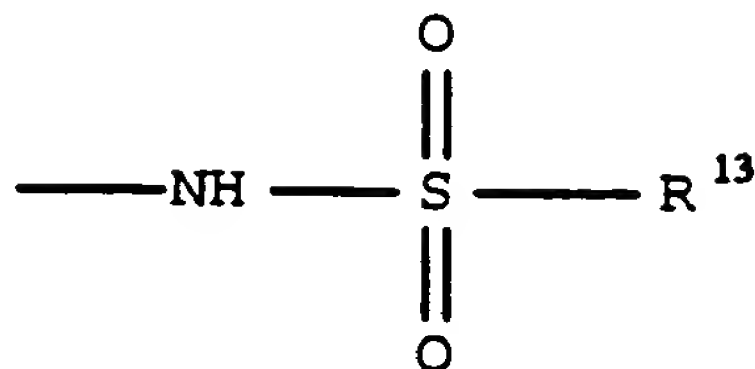
oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bilden gemeinsam eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylenkette, welche ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> genannt.



14

g) R<sup>1</sup> ferner ein Rest

5

worin R<sup>13</sup> bedeutet:

- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;
- 15 Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen die Substituenten  
20 folgende Bedeutung haben:

- R<sup>2</sup> die bei R<sup>1</sup> im einzelnen genannten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-  
25 gruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, besonders bevorzugt Methoxy;

X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, worin

- 30 R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine 4- bis 5-gliedrige Alkylen- oder Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist wie -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>O-, insbesondere Wasserstoff und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

35

- R<sup>3</sup> die bei R<sup>1</sup> genannten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R<sup>14</sup> wie oben genannt  
40 zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, besonders bevorzugt steht R<sup>3</sup> für Methoxy;

- R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl wie bei R<sup>1</sup> im einzelnen genannt, welches ein bis fünf Halogenatome wie Fluor, Chlor, Brom, Jod, insbesondere  
45 Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Alkylcarbonyl, Alkoxy-

## 15

carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen bei R<sup>1</sup> genannt;

5 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor und Chlor, tragen kann und einen ggf. substituierten 5-gliedrigen Heteroaromaten, wie voranstehend für R<sup>1</sup> genannt, trägt;

10 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, insbesondere C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, wobei im gesättigten oder ungesättigten Ring eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Cyclopropenyl, Dihydrofuranyl, Dihydrothienyl, Dihydropyranyl, Dihydrothiopyranyl, wobei die Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenylreste substituiert sein können durch ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder einen der  
15  
20 folgende Reste: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;

25 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl wie bei R<sup>1</sup> genannt, welche ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen können:

30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;

35 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl wie Furyl, Thienyl, Pyrrol, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, beispielsweise 2-Furanyl, 3-Furanyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Oxa-2,4-diazolyl, Oxa-3,4-diazolyl, 45 Thia-2,4-diazolyl, Thia-3,4-diazolyl und Triazolyl, wobei die Heteroaromaten ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend

## 16

genannt, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können:

- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 10 R<sup>4</sup> ferner Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, insbesondere wie
- 15 bei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> genannt, sowie beispielsweise 3-Hydroxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Mercaptophenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Acetylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 3-Brom-2-naphthyl, 4-Methyl-1-naphthyl, 5-Methoxy-1-naphthyl, 6-Trifluormethyl-1-naphthyl, 7-Chlor-1-naphthyl,
- 20 8-Hydroxy-1-naphthyl;
- oder R<sup>4</sup> bildet mit R<sup>5</sup> zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 6-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und unsubstituiert ist oder
- 25 je nach Ringgröße einen bis drei der folgenden Reste trägt: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 30 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioalkyl oder Phenyl wie insbesondere vorstehend bei R<sup>4</sup> genannt;
- 35 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl,
- 40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;
- 45 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino

## 17

oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, wie insbesondere bei R<sup>7</sup> und R<sup>4</sup> genannt;

- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei  
10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere bei R<sup>4</sup> genannt;

15 Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung

Z Schwefel oder Sauerstoff.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R<sup>2</sup>  
20 und R<sup>3</sup> Methoxy und X CH bedeuten. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Methoxy, X CH, Y und Z Sauerstoff und R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten. Bevorzugter Rest im Fall von R<sup>1</sup> ist die Gruppe OR<sup>10</sup>, wobei R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet.

25

R<sup>4</sup> steht besonders bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder einen aromatischen heterocyclischen Rest enthaltend ein Heteroatom wie Furyl oder Thienyl.

- 30 R<sup>6</sup> steht besonders bevorzugt für Phenyl, ggf. 1 - 3fach substituiert durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind in der nachfolgenden  
35 Tabelle aufgeführt.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen 4.42 und 4.58 (Beispiel 10, Tab. 4) für die erfindungsgemäße Verwendung eingesetzt.

40

45

Tabelle

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
OH	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
OH	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
OH	Phenyl	i-Propyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OCH <sub>3</sub>	2-Fluorphenyl	Ethyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Chlorphenyl	Propyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Bromphenyl	i-Propyl	Methyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	S	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Thienyl	Methyl	Methyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S
HNSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Thienyl	Methyl	Methyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	2-Furyl	Methyl	Methyl	Cl	Cl	CH	O	O
ONa	3-Furyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
O-CH <sub>2</sub> -C=CH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	Propyl	Propyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	i-Propyl	i-Propyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	S-Butyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Methylphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Methoxyphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Nitrophenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	2-Oxazolyl	Methyl	Methyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
ONa	4-Oxazolyl	Methyl	Propen-3-yl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	5-Oxazolyl	Methyl	Propin-3-yl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
OH	3-Isoxazolyl	Methyl	Cyclopentyl	Cl	Cl	N	O	O
OCH <sub>3</sub>	4-Isoxazolyl	Methyl	Cyclohexyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-Isoxazolyl	Methyl	Cyclopropylmethyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Hydroxyphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
ONSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Trifluormethylphenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O
NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O
ONa	2-Imidazolyl	Ethyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Imidazolyl	Propyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	S	S
OH	3-Pyrazolyl	i-Propyl	Methyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	4-Pyrazolyl	Methyl	Methyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	Trifluorethyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	Benzyl	Cl	Cl	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	2-Methoxyethyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenylpropyl	Methyl	3-Methoxycarbonyl-	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	S
NH-Phenyl	2-Pyridyl	Methyl	2-Chlorethyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	S	S
ONa	3-Pyridyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Pyridyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	S
OH	Phenyl	H	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	i-Propyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Phenyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	CH <sub>3</sub>	2-Thiazolyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	2-Thienyl	CH <sub>3</sub>	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OCH <sub>3</sub>	2-Fluorophenyl	Ethyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Chlorophenyl	Propyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Bromophenyl	i-Propyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	S	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Thienyl	Methyl	Phenyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S
NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Thienyl	Methyl	Phenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	2-Furyl	Methyl	Phenyl	Cl	Cl	CH	O	O
ONa	3-Furyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
O-CH <sub>2</sub> ≡CH	Phenyl	Ethyl	2-Fluorophenyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O
OH	Phenyl	Propyl	3-Chlorophenyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	i-Propyl	4-Bromophenyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	4-Thiazolyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Methylphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Methoxyphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
NH-SO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Nitrophenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O
NHPhenyl	Methyl	Methyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O
ONa	Methyl	Methyl	2-Methylphenyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	Methyl	Methyl	3-Methoxyphenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
OH	Methyl	Methyl	4-Nitrophenyl	Cl	Cl	N	O	O
OCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	3-Imidazolyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	4-Imidazolyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	2-Pyrazolyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Hydroxyphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Trifluoromethylphenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O
NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O
ONa	3-Imidazolyl	Ethyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Imidazolyl	Propyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	S	S
OH	3-Pyrazolyl	i-Propyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	S
OCH <sub>3</sub>	4-Pyrazolyl	Methyl	Phenyl	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	O
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	2-Dimethylaminophenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O
ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	O	O

R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Phenyl	Methyl	4-Trifluormethylphenyl	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O
NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Methyl	2-Oxazolyl	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	S
NH-Phenyl	2-Pyridyl	Methyl	4-Isoxazolyl	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	S	S
ONa	3-Pyridyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O
O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	4-Pyridyl	Methyl	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw. 10 Hypertonie.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

#### 15 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET<sub>A</sub>-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET<sub>B</sub>- im Vergleich zu ET<sub>A</sub>-Rezeptoren eingesetzt.

20

#### Membranpräparation

Die ET<sub>A</sub>-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F<sub>12</sub>-Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin 25 und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F<sub>12</sub>-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit 30 Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

35

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

40

#### Bindungstests

Für den ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 40 µg/ml 45 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [<sup>125</sup>J]-ET<sub>1</sub> (ET<sub>A</sub>-Rezeptortest) oder 25 pM [<sup>125</sup>J]-RZ<sub>3</sub> (ET<sub>B</sub>-Rezeptortest) in

## 24

Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-7}$  M ET<sub>1</sub> bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-  
 5 Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

- 10 Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

In Tabelle A ist die in der Versuchsanordnung ermittelte Wirkung von Verbindungen der Formel I als K<sub>i</sub>-Wert [mol/l] angegeben.

15

Tabelle A

20

Verbindung	K <sub>i</sub> [mol/l]	
	ET-A	ET-B
4.42	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$3,0 \cdot 10^{-6}$
4.58	$1,6 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-6}$

- 25 Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn  
 30 sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

- 35 Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert und in  
 40 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert.

- 45 Das Fluoreszenzsignal von  $2 \times 10^5$  Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen zugegeben und nach einer Inkubationszeit von 3 min mit ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz

## 25

bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diene als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

- 5 In Tabelle B ist die in der Versuchsanordnung ermittelte Wirkung von Verbindungen der Formel I als IC<sub>50</sub>-Wert [mol/l] angegeben.

Tabelle B

10	Verbindung	IC <sub>50</sub> [mol/l]
	4.42	7,4 · 10 <sup>-7</sup>
	4.58	1,0 · 10 <sup>-6</sup>

## Testung der ET-Antagonisten in vivo

15

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

20

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

- 25 Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

- 30 Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbe-

35 handlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

- 40 Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

45

## 26

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

## 5 Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitleitung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine  
10 K<sup>+</sup>-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosis-  
15 wirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K<sup>+</sup>-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

25 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

30

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden  
35 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien  
40 und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

45

## Synthesebeispiele

## Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VI

## 5 Beispiel 1

3-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-2-hydroxybuttersäuremethylester

19,5 g (88 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden in 200 ml absolutem Methanol gelöst und mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 21,1 g eines schwach gelben Öls.

Ausbeute: 94 % (Diastereomerengemisch 1:1)

## Beispiel 2

20 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

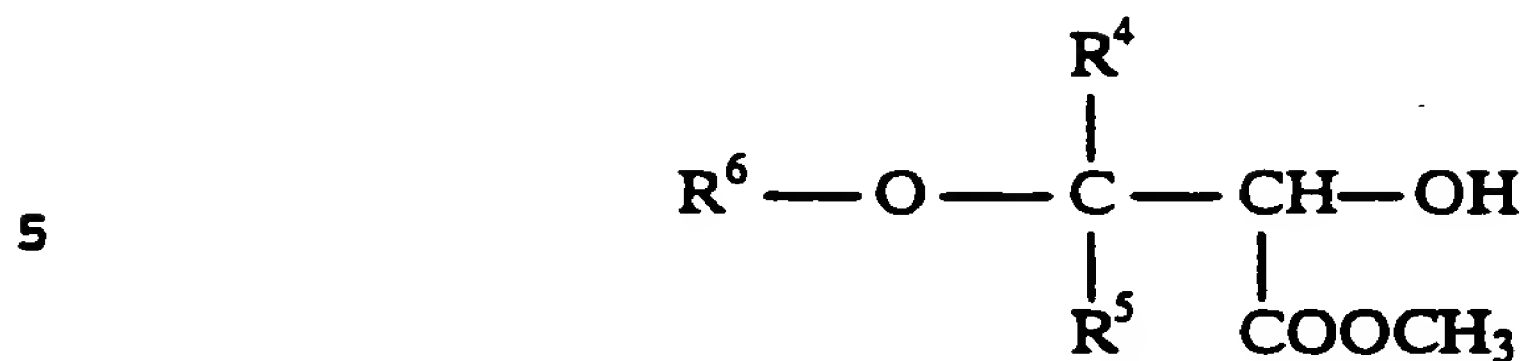
9,6 g (50 mmol) 3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden in 150 ml Benzylalkohol gelöst und mit 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 50°C und läßt auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Neutralisation mit Natriumbicarbonat-Lösung destilliert man den überschüssigen Benzylalkohol am Hochvakuum ab und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester 9:1. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 6,5 g eines farblosen Öls.

Ausbeute: 43 % (Diastereomerengemisch 3:2)

Analog wurden alle in Tabelle 1 genannten Verbindungen hergestellt.



28

Tabelle 1: Zwischenprodukte der Formel VI mit  $R^1 = CH_3$ 

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	DV*	Fp. [°C]
1.1	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	1:1	Öl
10 1.2	Benzyl	Phenyl	Methyl	3:2	Öl
1.3	Methyl	2-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.4	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl		
1.5	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	2:1	Öl
15 1.6	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl		
1.7	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	3:2	Öl
1.8	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl		
1.9	Methyl	4-Bromphenyl	Methyl	3:1	Öl
1.10	Methyl	2-Furyl	Methyl		
20 1.11	Methyl	3-Furyl	Methyl		
1.12	Methyl	2-Thienyl	Methyl		
1.13	Methyl	3-Thienyl	Methyl		
1.14	Methyl	2-Pyridyl	Methyl		
25 1.15	Methyl	3-Pyridyl	Methyl		
1.16	Methyl	4-Pyridyl	Methyl		
1.17	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl		
1.18	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl		
30 1.19	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl		
1.20	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl		
1.21	Methyl	4-Chlorphenyl	Methyl	2:1	Öl
1.22	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.23	Methyl	4-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
35 1.24	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.25	Benzyl	4-Chlorphenyl	Methyl	3:2	Öl
1.26	Benzyl	4-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.27	Methyl	Phenyl	Ethyl	1:1	Öl
40 1.28	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	2:1	Öl
1.29	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.30	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.31	Benzyl	Phenyl	Ethyl	1:0	Öl
45 1.32	4-Fluor-benzyl	Phenyl	Methyl	1:1	Öl

\* Diastereomerenverhältnis

## 29

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

## Beispiel 3:

3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure-methylester

3 g (10 mmol) 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.2) werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3g (12mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 1 Stunde und gibt dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolisiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methyl-t-butylether versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 2,4g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 55 % (Diastereomerengemisch 1:1)  
Fp.: 115 - 117°C

## Beispiel 4

3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure

1,4 g (3 mmol) 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-oxybuttersäuremethylester (Bsp. 3) werden in 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,7 g 10 % NaOH-Lösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 60°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Nun wird mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellt man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig Aceton versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 1,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 88 % Diastereomerengemisch 3:2  
Fp.: 165°C (Zersetzung)

## 30

## Beispiel 5

3-Benzyl-oxy-3-phenyl-2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]-  
buttersäuremethylester

5 11 g (25 mmol) 3-Benzyl-oxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.2) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat  
10 und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxypyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 Stunden bei 60°C gießt man auf 1 l Eiswasser und saugt  
15 den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verbleiben 3,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 29 % (Diastereomerengemisch 1:1)

20 Analog den obigen Beispielen wurden die in Tabelle 2 genannten Verbindungen hergestellt.

25

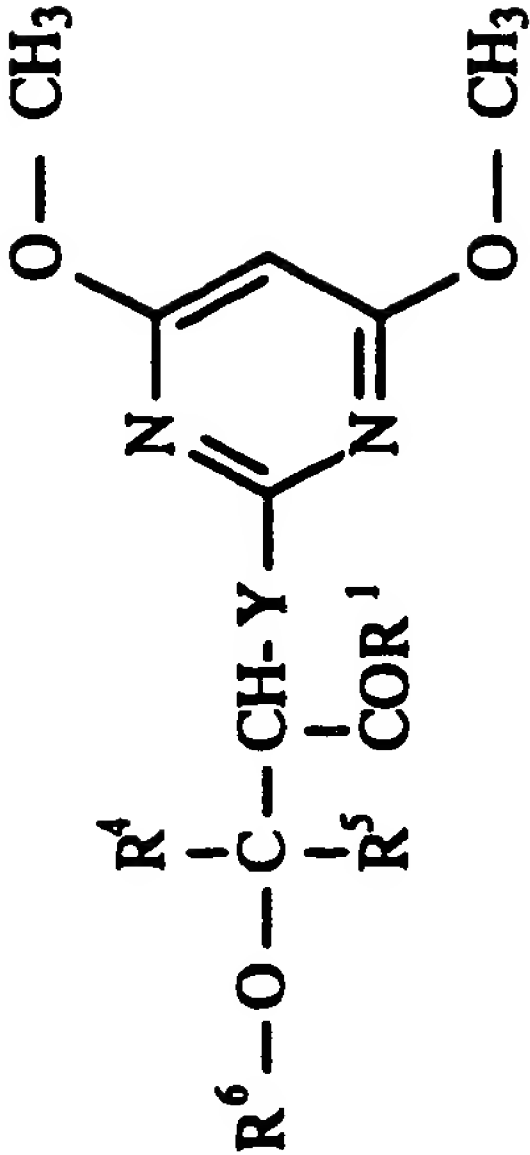
30

35

40

45

Tabelle 2



Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.1	Benzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	115-117
2.2	Benzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	3:2	165 (Zers.)
2.3	Benzyl	Phenyl	Methyl	S	OCH <sub>3</sub>	1:1	
2.4	Benzyl	Phenyl	Methyl	S	OH		
2.5	Methyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	126-128
2.6	Methyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	2:1	185-186
2.7	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0 (5:1)	131-132 (93-95)
2.8	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	1:0	187-189
2.9	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.10	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	O	OH		
2.11	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	3:1	122-124
2.12	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	135-137

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.13	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	105-110
2.14	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	130-132
2.15	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	99-102
2.16	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	145-147
2.17	Methyl	4-Bromophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	148-150
2.18	Methyl	4-Bromophenyl	Methyl	O	OH	1:0	189-190
2.19	Methyl	2-Furyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.20	Methyl	2-Furyl	Methyl	O	OH		
2.21	Methyl	3-Furyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.22	Methyl	3-Furyl	Methyl	O	OH		
2.23	Methyl	2-Thienyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.24	Methyl	2-Thienyl	Methyl	O	OH		
2.25	Methyl	2-Pyridyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	2:1	Öl
2.26	Methyl	2-Pyridyl	Methyl	O	ONa		175-176
2.27	Methyl	3-Pyridyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.28	Methyl	3-Pyridyl	Methyl	O	OH		
2.29	Methyl	4-Pyridyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.30	Methyl	4-Pyridyl	Methyl	O	OH		
2.31	Methyl	3-Chlorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.32	Methyl	3-Chlorophenyl	Methyl	O	OH		
2.33	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.34	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl	O	OH		
2.35	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.36	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl	O	OH		
2.37	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.38	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl	O	OH		
2.39	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>		
2.40	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl	O	OH		
2.41	Benzyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	112-114
2.42	Benzyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OH		
2.43	i-Propyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	4:1	115-120
2.44	i-Propyl	2-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	2:1	143-145
2.45	Methyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	122-125
2.46	Methyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	3:1	170-172
2.47	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	94 - 95
2.48	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	154-156
2.49	Methyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	125-127
2.50	Methyl	4-Chlorophenyl	Methyl	O	OH	5:1	206-207
2.51	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	95-100
2.52	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	1:0	140-142
2.53	Benzyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	95 - 98
2.54	Benzyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	4:1	153-154

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.55	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	152-153
2.56	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	7:3	160-162
2.57	4-Brombenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	9:1	158-160
2.58	4-Brombenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	203-204
2.59	Benzyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	129-130
2.60	Benzyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	1:0	200-201
2.61	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	78-79
2.62	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:1	156-158
2.63	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	Öl
2.64	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	4:1	158-159
2.65	Benzyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	110-112
2.66	Benzyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	1:0	92-93
2.67	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	117-119
2.68	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	Öl
2.69	Methyl	2-Furyl	H	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	Öl
2.70	Methyl	2-Furyl	H	O	OH	1:1	Öl
2.71	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	172-174
2.72	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	60-61
2.73	2-Butyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	-	104-106
2.74	2-Butyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:0	153-154
2.75	n-Propyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	9:1	119-120



Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.76	n-Propyl	4-Fluorophenyl	Methyl	O	OH	9:1	104-105
2.77	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	101-102
2.78	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	O	OH	1:1	165-172
2.79	Methyl	4-Trifluorophenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:0	112-113
2.80	Methyl	4-Trifluorophenyl	Methyl	O	OH	4:1	68- 70
2.81	Methyl	3-Thienyl	H	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	80- 82
2.82	Methyl	3-Thienyl	H	O	OH	1:1	01
2.83	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	0:1	112-113
2.84	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	0:1	60- 61
2.85	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:3	125-130
2.86	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	0:1	133-135
2.87	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	3:1	86- 87
2.88	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	1:0	155
2.89	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	0:1	138-140
2.90	2-Phenylethyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	147-149
2.91	Methyl	3-Furyl	H	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	Oel
2.92	Methyl	3-Furyl	H	O	OH	1:1	131-135
2.93	3-CF <sub>3</sub> -benzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	2:1	151-152
2.94	3-CF <sub>3</sub> -benzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:1	Oel
2.95	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	2:1	170-173
2.96	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	160-162

Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	Diastereomere	Fp. (°C)
2.97	2-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:3	138-141
2.98	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	81- 86
2.99	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	4:1	195-197
2.100	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	ONa	3:1	250-260
2.101	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH <sub>3</sub>	1:1	112-115
2.102	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH		

## Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VI

## Beispiel 6

5

## 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

28,2 g (0,3 mol) Phenol und 19,2 g (0,1 mol) 3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden zusammen 6 Stunden auf 100°C  
10 erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen erhält man 17,9 g eines schwach gelben Öls.

15 Ausbeute: 62,5 %

## Beispiel 7

## 3-(4-Bromphenyl)oxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

20

51,9 g (0,3 mol) 4-Bromphenol und 19,2 g (0,1 mol)  
3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden 8 h bei 100°C und  
12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols wird der Rückstand mittels Flash-Chromato-  
25 graphie (Kieselgel, n-Hexan-Essigester 9:1) gereinigt. Man erhält 7,2 g eines weißen Feststoffes.

Ausbeute: 20 %

Fp.: 133 - 135°C

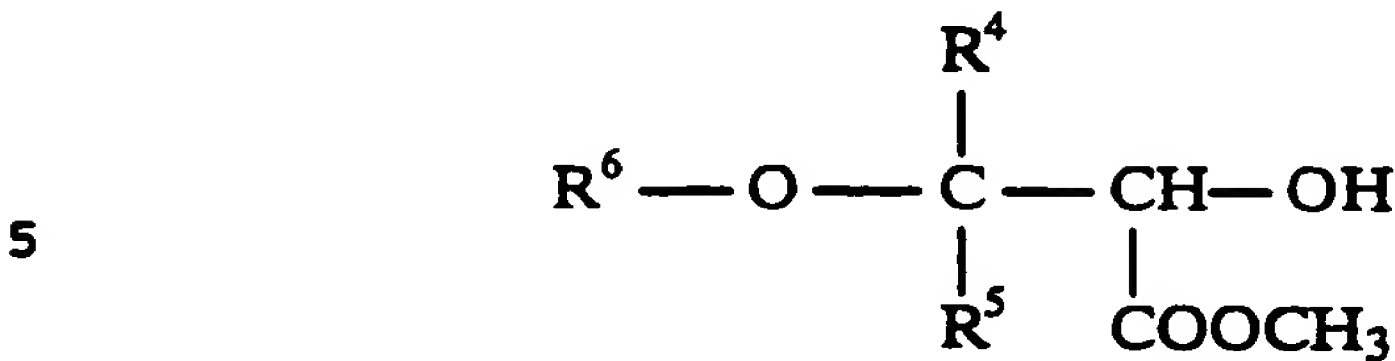
30 Analog wurden die in Tabelle 3 genannten Verbindungen hergestellt:

35

40

45

Tabelle 3: Zwischenprodukte der Formel VI mit R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>



		R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. [°C]
10	3.1	Phenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.2	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	130-133
	3.3	Phenyl	Methyl	Methyl	
	3.4	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	
15	3.5	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	
	3.6	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.7	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.8	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	
20	3.9	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	
	3.10	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.11	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	
	3.12	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	
25	3.13	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	
	3.14	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	
	3.15	Phenyl	3-Nitrophenyl	Methyl	
	3.16	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	
30	3.17	Phenyl	2-Furyl	Methyl	
	3.18	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	Öl
	3.19	Phenyl	3-Furyl	Methyl	
	3.20	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	
35	3.21	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.22	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.23	4-i-Propylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.24	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	Öl

## 39

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

## Beispiel 8

## 5 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure methylester

4,4 g (15,4 mmol) 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.1) werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit  
10 0,46 g (18,4 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 1 Stunde und gibt dann 3,4 g (15,4 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolisiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum ab-  
15 destilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methyl-t-butylether versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 1,6 g eines weißen Pulvers.

20

Ausbeute: 24,5 %

Fp.: 143 - 145°C

## Beispiel 9

25

## 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure

1,3 g 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäuremethylester (Bsp. 8) werden in 20 ml MeOH und 40 ml  
30 Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,7 g 10 % NaOH-Lösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 60°C und 12 Stunden bei Raumtempertur, destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Nicht umgesetzter Ester wird mit Essigester extrahiert. Anschließend stellt man die Wasserphase  
35 mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 - 2 und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 1,0 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 79,7 %

40 Fp.: 50 - 55°C

45

## Beispiel 10

3-Phenoxy-3-phenyl-2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]butter-säuremethylester

5

7,2 g (25 mmol) 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei Raum-  
 10 temperatur, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 100 ml DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxypyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur  
 15 und weiteren 2 Stunden bei 60°C gießt man auf 1 Liter Eiswasser und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verbleiben 4,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 38 %

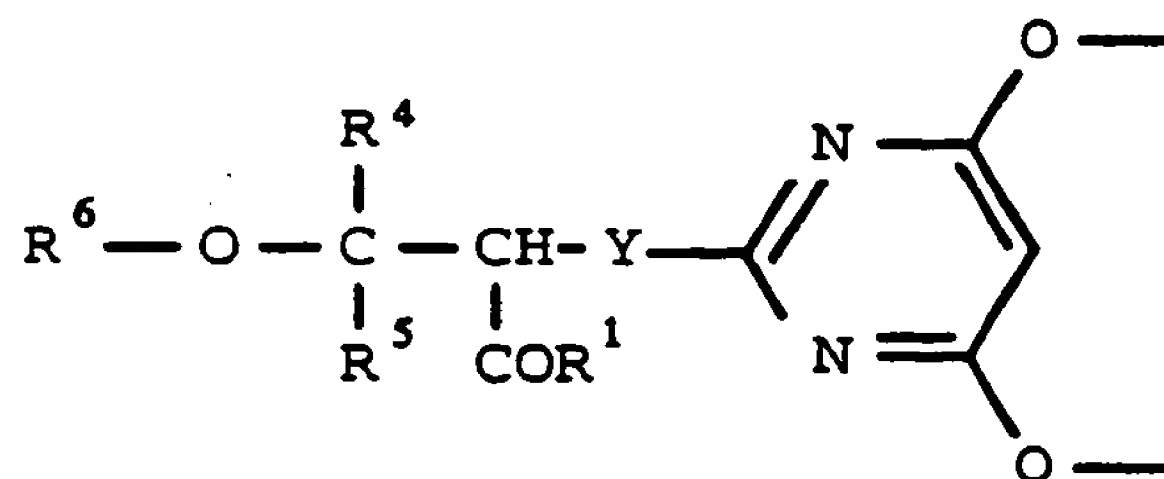
20

Analog den obigen Beispielen wurden die in Tabelle 4 genannten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 4

25

30



35

40

45

Bsp. Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Y	Fp. [°C]
4.1	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	100-103
4.2	Phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	50-55
4.3	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	S	
4.4	Phenyl	Phenyl	Methyl	OH	S	
4.5	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	OCH <sub>3</sub>	O	
4.6	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	OH	O	
4.7	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
4.8	Phenyl	Methyl	Methyl	OH	O	
4.9	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	130-135
4.10	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	155-160
4.11	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	128-134

	Bsp. Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Y	Fp. [°C]
5	4.12	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	170-171
	4.13	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	85- 90
	4.14	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	167-169
	4.15	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	115-116
	4.16	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	122-125
10	4.17	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	Öl
	4.18	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	94- 98
	4.19	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	100-114
	4.20	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	Öl
	4.21	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
15	4.22	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	
	4.23	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	130-132
	4.24	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	OH	O	194-195
	4.25	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	Öl
	4.26	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	OH	O	Öl
20	4.27	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.28	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	OH	O	
	4.29	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	129-131
	4.30	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	OH	O	Öl
	4.31	Phenyl	2-Furyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
25	4.32	Phenyl	2-Furyl	Methyl	OH	O	
	4.33	Phenyl	3-Furyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.34	Phenyl	3-Furyl	Methyl	OH	O	
	4.35	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.36	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	OH	O	
30	4.37	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	
	4.38	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	OH	O	
	4.39	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	155
	4.40	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	100-101
	4.41	4-i-Propyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	130-131
40	4.42	4-i-Propyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	230
	4.43	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	143-144
	4.44	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	OH	O	90- 92
	4.45	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	179-180
	4.46	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	OH	O	
45	4.47	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O	95-114
	4.48	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	80- 85



Bsp. Nr.	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Y	Fp. [°C]
5	4.49	Phenyl	4-Methylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 110-112
	4.50	Phenyl	4-Methylphenyl	Methyl	OH	O 156-157
	4.51	Phenyl	3-Methylphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 01
	4.52	Phenyl	3-Methylphenyl	Methyl	OH	O 158-160
	4.53	4-Methoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 157-158
10	4.54	4-Methoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O 106-107
	4.55	Phenyl	4-Fluorphenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 160-165
	4.56	Phenyl	4-Fluorphenyl	Methyl	OH	O 99-100
	4.57	4-Methylthio-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 160-163
15	4.58	4-Methylthio-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O 248-250
	4.59	4-t-Butyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 106-110
	4.60	4-t-Butyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O 250
20	4.61	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH <sub>3</sub>	O 115-117
	4.62	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OH	O 84- 85
	4.63	4-Acetoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH <sub>3</sub>	O 157-159
	4.64	4-Hydroxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O 80- 90

30

35

40

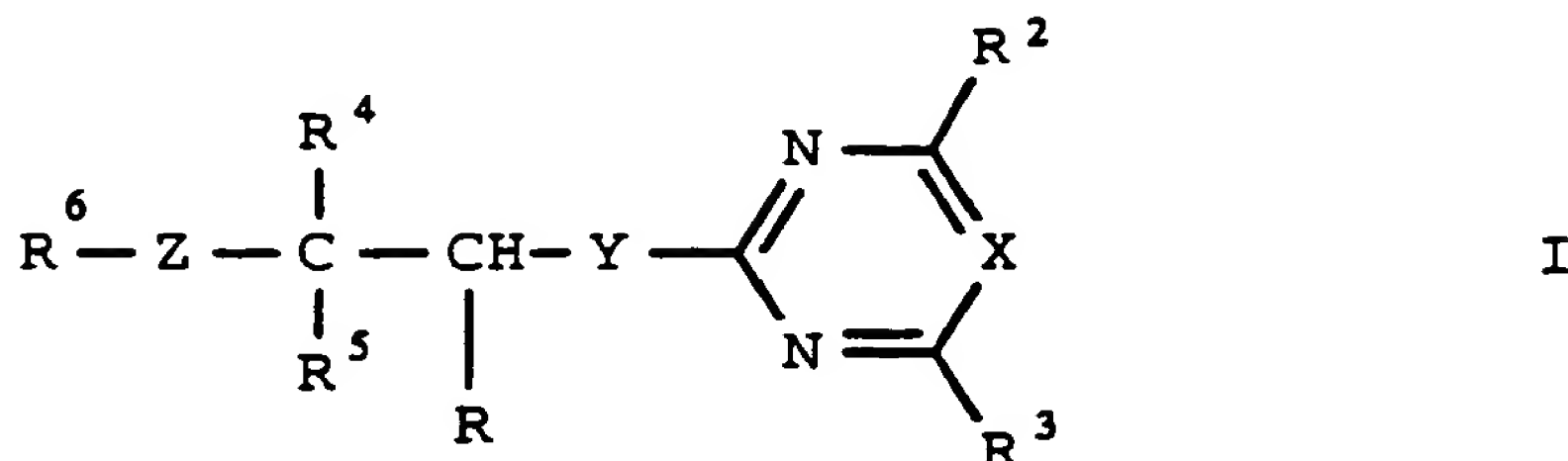
45

## Patentanspruch

Verwendung von Carbonsäurederivaten der Formel I

5

10



in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO<sub>2</sub>H oder einen zu COOH  
 15 hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten  
 folgende Bedeutung haben:

20 R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

25 X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder  
 zusammen mit R<sup>3</sup> eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder  
 Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe  
 durch Sauerstoff ersetzt ist;

30 R<sup>3</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder R<sup>3</sup> ist mit R<sup>14</sup> wie  
 oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

35 R<sup>4</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome  
 und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-  
 carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die  
 Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder  
 einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

40 eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome  
 tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-  
 gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-  
 atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein  
 bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden  
 Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 45 Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder Phenyl;

## 44

- eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, welche jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R<sup>5</sup> ist mit R<sup>4</sup> wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;

## 45

- R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, Phenyl, ein- oder mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
- Z Schwefel oder Sauerstoff;

zur Herstellung von Arzneimitteln.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/01099

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/00 A61K31/505 A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	DE,A,43 13 412 (BASF AG) 27 October 1994 see the whole document ---	1
A	EP,A,0 517 215 (UBE INDUSTRIES, LTD.) 9 December 1992 see the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents :**

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 1995

Date of mailing of the international search report

- 9. 08. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/01099

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4313412	27-10-94	AU-B- 6568194 WO-A- 9425442	21-11-94 10-11-94
EP-A-0517215	09-12-92	JP-A- 4360887 CN-A- 1067651 US-A- 5387575 JP-A- 5148242 JP-A- 5148245 JP-A- 5208962	14-12-92 06-01-93 07-02-95 15-06-93 15-06-93 20-08-93

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/00 A61K31/505 A61K31/53

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	DE,A,43 13 412 (BASF AG) 27.Oktober 1994 siehe das ganze Dokument ---	1
A	EP,A,0 517 215 (UBE INDUSTRIES, LTD.) 9.Dezember 1992 siehe das ganze Dokument -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6.Juli 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 9. 08. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seegert, K



# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01099

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4313412	27-10-94	AU-B- 6568194 WO-A- 9425442	21-11-94 10-11-94
-----			
EP-A-0517215	09-12-92	JP-A- 4360887 CN-A- 1067651 US-A- 5387575 JP-A- 5148242 JP-A- 5148245 JP-A- 5208962	14-12-92 06-01-93 07-02-95 15-06-93 15-06-93 20-08-93
-----			

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/00, 31/505, 31/53</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/26716</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>12. Oktober 1995 (12.10.95)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/01099</b>		129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>23. März 1995 (23.03.95)</b>		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b>	
(30) Prioritätsdaten: <b>P 44 11 225.4      31. März 1994 (31.03.94)      DE</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>BAUMANN, Ernst [DE/DE]; Falkenstrasse 6a, D-67373 Dudenhofen (DE). VOGEL-BACHER, Uwe, Josef [DE/DE]; Niedererdstrasse 56, D-67071 Ludwigshafen (DE). RHEINHEIMER, Joachim [DE/DE]; Merziger Strasse 24, D-67063 Ludwigshafen (DE). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Bergstrasse 44, D-67067 Ludwigshafen (DE). KRÖGER, Burkhard [DE/DE]; Tilsiterstrasse 21, D-67117 Limburgerhof (DE). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen 49, D-68723 Oftersheim (DE). BOLLSCHWEILER, Claus [DE/DE]; Karl-Christ-Strasse 13, D-69118 Heidelberg (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse</b>			
(54) Title: <b>PYRIMIDINE OR TRIAZINE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES TO BE USED AS MEDICAMENTS</b>			
(54) Bezeichnung: <b>PYRIMIDIN- ODER TRIAZINCARBONSÄUREDERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL</b>			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns the use of carboxylic acid derivatives of formula (I) in which R means a formyl group, a CO<sub>2</sub>H group or a residue which can be hydrolysed to form COOH; X means nitrogen or CR<sup>14</sup>, wherein R<sup>14</sup> means hydrogen or, together with R<sup>3</sup>, forms a 3- to 4-member alkylene or alkenylene chain in each of which a methyl group can be replaced by oxygen; Y means sulphur or oxygen or a single bond; Z means sulphur or oxygen; and the other substituents have the meanings given in the description. These derivatives can be used for preparing medicaments.</p>			
<div style="text-align: center;"><p style="text-align: right;">(I)</p></div>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Verwendung von Carbonsäurederivaten der Formel (I), in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO<sub>2</sub>H oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet; X Stickstoff oder CR<sup>14</sup> bedeutet, wobei R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R<sup>3</sup> eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylgruppe durch Sauerstoff ersetzt ist; Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung bedeutet; Z Schwefel oder Sauerstoff bedeutet; und die anderen Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben zur Herstellung von Arzneimitteln.</p>			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam